

JOURNÉE DE RÉFLEXION SCIENTIFIQUE

LE CORPS MALMENÉ PAR LE VIH ET LES TRAITEMENTS (MALADIE AU LONG COURS)

QUELS RISQUES ? QUELLE PRÉVENTION ? QUEL IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE ?

1^{er} avril 2005

Aujourd’hui, dans le cadre de l’infection par le VIH, les patients sont de plus en plus fréquemment confrontés à des difficultés médicales qui semblent liées au « temps de la maladie » et paraissent imputables à une toxicité à long terme des traitements antirétroviraux et/ou à la présence du VIH dans l’organisme.

Transformation physique (lipodystrophies), troubles métaboliques (dyslipidémies, diabète) et atteintes mitochondrielles (neuropathies, acidose lactique), complications cardiovasculaires (hypertension artérielle, maladie coronaire), déséquilibres hormonaux (hypogonadisme, ménopause précoce, dysthyroïdies), atteintes osseuses (ostéopénie, ostéoporose, ostéonécrose), neurologiques (troubles cérébrovasculaires, suspicions d’atteintes centrales) et cancers (lymphomes, cancers ano-rectaux, etc.) : toutes ces pathologies, bien que non spécifiques aux personnes atteintes par le VIH, semblent survenir chez elles de manière plus fréquente, plus précoce et avec une évolution plus rapide que dans la population générale. En outre, la prise en charge de ces pathologies est assurément plus complexe chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes séronégatives, ne serait-ce qu’en raison des interactions entre les différents traitements.

Lors de cette journée, nous avons essayé de répondre le plus possible aux préoccupations des patients et de leurs proches concernant les effets à long terme de la maladie et des traitements. Nous avons alerté les acteurs du système de soin, de la recherche et les pouvoirs publics sur l’importance de ces complications. Nous avons tenté de déterminer les réponses les plus adaptées à ces problèmes croissants.

Cette journée a accueilli 270 participants associatifs, scientifiques, médicaux, politiques et industriels. Franck Bocvara, Jacqueline Capeau, Dominique Costagliola, François Dabis, Jacques Gasnault et Bruno Fève en comptaient le comité scientifique.

Sommaire

Ouverture <i>Hugues Fischer, TRT-5</i>	p. 1
Table ronde « Anomalies métaboliques, lipodystrophies, atteintes cardiovasculaires, risque hépatique (hors hépatites virales) »	p. 2
Lipodystrophies, <i>Jacqueline Capeau</i> , Inserm U680 (Paris)	p. 2
Diabète, <i>David Zucman</i> , Hôpital Foch (Suresnes)	p. 4
Risque hépatique, <i>Lawrence Serfaty</i> , Hôpital Saint-Antoine (Paris)	p. 6
Risque cardiovasculaire, <i>Franck Boccarda</i> , Hôpital Saint-Antoine (Paris)	p. 7
Débat avec la salle	p. 10
Hypertension artérielle pulmonaire	p. 13
Intervention sur l'hypertension artérielle pulmonaire, <i>Xavier Jaïs</i> , Hôpital Antoine-Béclère (Clamart)	p. 13
Témoignage, <i>Maxime Journiac</i> , TRT-5	p. 15
Table ronde « Troubles hormonaux »	p. 16
Atteintes thyroïdiennes, <i>Bruno Fève</i> , Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)	p. 16
Troubles hormonaux féminins, <i>Isabelle Heard</i> , Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)	p. 18
Place des troubles hormonaux dans les dysfonctionnements sexuels, <i>Francis Lallemand</i> , Hôpital Saint-Antoine (Paris)	p. 21
Débat avec la salle	p. 23
Table ronde « Cancers »	p. 25
Epidémiologie, <i>Dominique Costagliola</i> , Inserm U720 (Paris)	p. 25
Cancers ano-rectaux, <i>Josée Bourguignon</i> , Groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon (Paris)	p. 28
Lymphomes, <i>François Boué</i> , Hôpital Antoine-Béclère (Clamart)	p. 30
Cancers du poumon, <i>Michel Febvre et Chistos Chouaid</i> , Hôpital Saint-Antoine (Paris)	p. 31
Débat avec la salle	p. 33
Table ronde « “Vieillissement” cérébral »	p. 35
« Vieillissement » cérébral et infection à VIH, <i>Jacques Gasnault</i> , Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)	p. 35
Atteintes cérébrovasculaires, <i>Mathieu Zuber</i> , Centre hospitalier Sainte-Anne (Paris)	p. 37
Débat avec la salle	p. 39
Débat « Recherche et amélioration de la prise en charge » <i>Jean Marimbert (Afssaps), Khadoudja Chemlal (DGS), Emmanuelle Hamel (DGS), Véronique Tirard-Fleury (DHOS), Marc-Antoine Valantin (ANRS)</i>	p. 41
Conclusion <i>Dominique Blanc, TRT-5</i>	p. 44

Ouverture

Hugues Fischer, TRT-5

Le choix du thème de cette 7^{ème} journée du TRT-5 est le fruit de la réflexion des plus anciens membres du groupe, déjà présents au moment de sa création, il y a de cela plus de 12 ans désormais.

En 2005, nous avons choisi de poser la question de l'impact à long terme du VIH et des traitements qui lui sont associés. Nous avons choisi ce thème pour alerter et faire comprendre la vie de ces personnes qui ne sont plus condamnées à brève échéance, mais ont à faire face à de nombreux et sérieux problèmes médicaux.

Pour préparer cette journée, nous avons donc tenté, avec l'aide du comité scientifique, de recenser les complications susceptibles d'intervenir dans la prise en charge au long cours de la maladie. Cela a été particulièrement difficile et nous avons dû renoncer à l'exhaustivité.

Nous avons finalement opté pour un programme divisé en quatre tables rondes, qui ont permis d'aborder quatre sources majeures de préoccupations liées à l'infection VIH au long cours :

- la première table ronde était consacrée aux anomalies métaboliques, aux lipodystrophies, aux atteintes cardiovasculaires et au risque hépatique, hors hépatites virales ;
- la deuxième table ronde portait sur les troubles hormonaux ;
- la troisième table ronde avait pour sujet les cancers, notamment les lymphomes, les cancers du poumon et les cancers ano-rectaux ;
- enfin, la quatrième table ronde était consacrée à ce que nous avons désigné sous les termes de « vieillissement » cérébral.

Ce programme comprenait également une présentation sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), un problème sur lequel nous avions été alertés récemment. La journée s'est achevée par un débat général, en présence de représentants des pouvoirs publics, des agences de recherche et de santé, qui visait à tirer des conclusions de l'ensemble des présentations effectuées au cours de la journée et à élaborer des recommandations pour améliorer la vie des personnes atteintes par le VIH.



ANOMALIES MÉTABOLIQUES, CARDIOVASCULAIRES ET HÉPATIQUES

Modérateurs :
Thierry Gamby, dermatologue (Marseille)
Dominique Blanc, AIDES, TRT-5

Lipodystrophies

Jacqueline Capeau, Inserm U680 (Paris)

Les lipodystrophies, les troubles de la répartition des graisses, sont un phénomène complexe et incomplètement élucidé. Quelques aspects de la recherche et des pistes thérapeutiques sont présentés par Jacqueline Capeau, travaillant à l'Inserm.

Physiopathologie des lipodystrophies

Des hypothèses sur le rôle des antirétroviraux dans le mécanisme d'apparition des lipodystrophies ont été proposées par Simon Mallal.

D'une part, les analogues nucléosidiques, en particulier les analogues de thymidine (d4T ou stavudine, Zérit ; AZT ou zidovudine, Rétrovir), sont impliqués de façon claire dans les problèmes de lipoatrophie périphérique. Ces molécules induisent une dysfonction de l'adipocyte (cellule de stockage des graisses), essentiellement par leur action au niveau de la mitochondrie (centrale énergétique de la cellule).

D'autre part, les inhibiteurs de protéase (IP) sont responsables du phénomène de résistance à l'insuline (ou insulino-résistance : les cellules ne répondent pas normalement à l'action de l'insuline) et des dyslipidémies (perturbation du taux de graisses dans le sang). Les inhibiteurs de protéase sont également impliqués dans l'augmentation du tissu adipeux viscéral (lipohypertrophie).

En outre, il existe probablement une synergie d'action entre ces deux classes thérapeutiques dans la genèse des lipodystrophies. Enfin, la sévérité des lipodystrophies, leur typologie (plus ou moins de lipoatrophie ou de lipohypertrophie) sont modulées par des facteurs liés au patient et à l'infection (âge, ancienneté de l'infection).

Le choix thérapeutique, qui s'est récemment élargi avec l'apparition de nouvelles molécules qui auraient moins d'effets délétères, joue un rôle très important dans la stratégie de prévention des lipodystrophies.

Biologie de l'adipocyte

Les adipocytes (cellules de stockage des graisses) sont issus de la différenciation de cellules « précurseurs ». On

a récemment découvert que ces précurseurs sont présents dans le tissu adipeux sous-cutané et viscéral (profond) pendant toute la vie et peuvent être recrutés en cas de besoin. Parmi les facteurs de transcription impliqués dans la différenciation, il y a le PPAR gamma et le facteur SREBP1, qui est le point d'impact des IP. Le PPAR gamma est important : c'est non seulement le facteur central de la différenciation du précurseur en adipocyte, mais c'est également la cible d'action d'une famille de molécules, les thiazolidinediones. Les thiazolidinediones ont fait l'objet de plusieurs études visant à évaluer leurs effets sur les lipodystrophies.

Une des hypothèses de travail actuelles est que le nombre des précurseurs pourrait s'épuiser avec le temps. Ainsi, si l'on a « trop tiré sur le stock de précurseurs », si la lipoatrophie est installée depuis trop longtemps, on peut imaginer qu'elle est devenue irréversible et que la capacité de production de nouveaux adipocytes est également devenue nulle. Cela impliquerait qu'il ne faudrait pas intervenir trop tard en cas de lipoatrophie.

Dans des modèles de cellules en culture aussi bien que chez des patients, les analogues de thymidine, d4T et AZT, induisent une atteinte mitochondriale. L'une des conséquences de cette atteinte est la baisse du taux d'ADN mitochondrial. Dans un travail réalisé en collaboration avec Ulrich Walker, un chercheur allemand, nous avons testé une molécule – l'uridine – sur des cellules en culture : dans ce contexte, l'uridine est capable de restaurer le taux d'ADN mitochondrial. Des études évaluant l'effet de l'uridine chez des patients sont en cours.

Contre l'atteinte mitochondriale, l'autre possibilité est bien sûr d'arrêter les molécules les plus délétères et de les remplacer par des molécules moins agressives pour les mitochondries.

Certains inhibiteurs de protéases (IP) sont capables d'inhiber l'entrée du glucose dans l'adipocyte (premier niveau de

résistance à l'insuline). En prolongeant le traitement, on découvre d'autres points d'impact :

- le facteur SREBP1 ;
- le TNF alpha, qui augmente.

Ces actions des IP provoquent une dysfonction des adipocytes, puis leur apoptose (mort programmée ou « suicide » des adipocytes).

Rôle des adipokines

Le tissu adipeux a une double fonction. Sa fonction métabolique consiste à stocker les lipides après les repas puis à les libérer pour nourrir les tissus à distance des repas. Mais il a aussi une fonction endocrine : il sécrète des molécules appelées adipokines.

Certaines adipokines sont bien connues, car elles jouent un rôle dans le système immunitaire comme le font les cytokines TNF alpha et IL6. Lorsque ces cytokines sont sécrétées, elles provoquent une résistance à l'insuline du tissu adipeux.

D'autres adipokines sont capables d'agir à distance du tissu adipeux (= des hormones), comme la leptine, qui contrôle la prise alimentaire, et l'adiponectine, qui augmente la sensibilité à l'insuline.

Dans un travail de recherche, Claire Lagathu a mis des adipocytes en culture avec toute une série d'IP, de l'AZT et de la d4T, pour étudier leurs effets sur la production de cytokines. Il en ressort que certains IP et les deux analogues de thymidine augmentent la sécrétion des deux cytokines de l'inflammation, IL6 et TNF alpha, et diminuent celle de l'adiponectine.

La morphologie du tissu adipeux de patients présentant des lipoatrophies a été étudiée. Elle est complètement différente du tissu adipeux de patients sans lipodystrophie. En cas de lipoatrophie, on observe dans le tissu adipeux de nombreux macrophages activés (inflammation) en train de détruire des adipocytes morts. Or, lorsque les macrophages sont activés, ils sécrètent de l'IL6 et du TNF alpha.

On a analysé l'expression de ces différentes cytokines dans le tissu adipeux de patients ayant une lipoatrophie. Par comparaison avec le tissu de personnes non infectées par le VIH, on constate une augmentation importante de l'expression des cytokines inflammatoires, IL6 et TNF alpha, et, en miroir, un effondrement des « bonnes hormones », la leptine et l'adiponectine. On mesure clairement que plus il y a de cytokines, plus le tissu adipeux est détruit. IL6 et TNF alpha pourraient être impliquées dans la lipoatrophie et les anomalies du tissu adipeux.

En résumé, les IP et les analogues de thymidine ont une action synergique et délétère sur le tissu adipeux. Ils provoquent des problèmes de différenciation des adipocytes, de résistance à l'insuline, de dysfonctionnement mitochondrial ainsi que des modifications des sécrétions de cytokines, provoquant l'activation de macrophages qui vont eux-mêmes amplifier le phénomène. La mort des adipocytes qui en résulte constitue la lipoatrophie.

Lipodystrophies et problèmes métaboliques

Les lipodystrophies pourraient-elles être impliquées dans les problèmes métaboliques : dans le diabète, la dyslipidémie et l'insulinorésistance ?

Oui. Plusieurs études ont montré une forte corrélation entre l'expression du TNF alpha dans le tissu adipeux des patients lipodystrophiques et un marqueur de l'insulinorésistance, le HOMA. Plus le HOMA est élevé, plus la résistance à l'insuline est importante. D'autre part, des études ont montré que le tissu adipeux lipodystrophique produit trop d'acides gras libres, un autre paramètre participant à l'insulinorésistance. En ce qui concerne l'adiponectine, la « bonne hormone » qui permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline et protège contre l'athérosclérose, toutes les études sont concordantes : elle est en baisse chez les patients présentant des lipodystrophies et cette baisse est liée à l'augmentation de l'insulinorésistance.

En somme, le tissu adipeux lipodystrophique, par la baisse de l'adiponectine et l'augmentation des acides gras, a des conséquences sur l'ensemble de l'organisme. Il est responsable de la résistance à l'insuline au niveau du foie et du muscle, et aggrave les troubles métaboliques. Il joue clairement un rôle dans le risque cardiovasculaire et dans le risque hépatique.

Quelles pistes de solutions ?

- Tout d'abord, certains antirétroviraux dont l'effet toxique est désormais prouvé peuvent être remplacés par des antirétroviraux moins délétères, entraînant moins de lipodystrophie.
- Si elles font la preuve de leur efficacité, des molécules comme l'uridine, actuellement en expérimentation aux Etats-Unis et en Finlande, peuvent être prescrites au patient, dans le but d'améliorer la lipodystrophie par une action positive au niveau des mitochondries.
- On peut également proposer des molécules capables de « faire grossir » l'adipocyte périphérique, comme les thiazolidinediones. Des essais avec ces molécules sont en cours.
- Il est également possible de « faire maigrir » le tissu adipeux viscéral grâce à l'administration de toutes petites doses d'hormone de croissance. Cette technique a montré son intérêt, mais aussi ses effets indésirables, qui impliquent une grande vigilance.
- Si l'inflammation du tissu adipeux est confirmée comme étant en cause dans la lipodystrophie, la piste des molécules anti-inflammatoires, en particulier anti-TNF, pourrait être intéressante.
- Enfin, on ne saurait oublier les techniques réparatrices qui permettent de combler les déficits les plus marqués, en particulier au niveau du visage. La technique d'autogreffe de graisse (méthode de Coleman) doit être envisagée tôt, avant qu'il n'y ait plus du tout de tissu adipeux. □

Diabète et infection par le VIH

David Zucman, Hôpital Foch (Suresnes)

Le diabète, qui touchait rarement les personnes séropositives avant l'arrivée des multithérapies, se développe de façon considérable chez les patients traités. En quoi l'exposition aux traitements aggrave-t-elle le risque de diabète ? Quels sont les autres facteurs de risque ? Quand se préoccuper de ce risque et comment le prendre en charge chez des patients sous multithérapie ?

Définition du diabète

Bien souvent, on ne s'inquiète du diabète que lorsque la glycémie atteint 2 g/L. Pourtant, il faut s'en préoccuper bien avant ce stade, car le diabète commence dès que la glycémie à jeun se situe au-delà de 1,25 g/L (soit tout près de la normale qui est de 1 g/L). Lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,10 g/L, on parle de pré-diabète : c'est un stade qu'il faut prendre en considération et pour lequel il est possible de proposer un test dit de « charge en glucose ». Ce test consiste à provoquer une hyperglycémie par voie orale chez le patient. Il permet ainsi de savoir si l'absorption de glucose est défective : c'est le cas si le patient est hyperglycémique (glycémie > 2 g/L) 2 heures après une charge en sucres. Si ce test était davantage proposé, il permettrait de mieux dépister les troubles métaboliques et d'intervenir à temps pour obtenir une amélioration grâce aux thérapeutiques existantes. L'insulinorésistance est tout aussi peu recherchée, même dans les consultations spécialisées.

Epidémiologie du diabète

Avant l'arrivée des multithérapies, le diabète était très rare chez les personnes infectées par le VIH. Aujourd'hui, on en voit de plus en plus. Il est courant de voir des patients faisant l'objet d'une surveillance médicale très étroite évoluer peu à peu vers cet état diabétique. Il s'agit donc bien d'un problème iatrogène. La plupart des études, réalisées sur des durées assez courtes, retrouvent 5 à 10 % de diabètes au bout de 2 ou 3 ans de thérapie. On ne peut donc que s'inquiéter de savoir ce qu'il en sera au bout de 10 ou 15 ans d'exposition aux antirétroviraux. Lorsque les traitements auront été prolongés pendant encore des années, combien de patients seront diabétiques ? On ne le sait pas pour l'heure. Contrairement aux problèmes lipidiques, qui peuvent survenir assez vite (parfois, une élévation des triglycérides s'observe après quelques semaines ou mois de traitement antirétroviral), le diabète s'installe dans la durée.

Les symptômes

Le diagnostic est souvent posé tardivement, car les signes cliniques – uriner beaucoup, avoir soif et perdre du poids – n'apparaissent que lorsque la glycémie est franchement supérieure à 2 g/L, soit en phase de diabète installé. En

dessous de ce seuil, il n'y a pas de symptômes. Le médecin doit donc être très vigilant : mesurer à chaque bilan une glycémie à jeun et s'alarmer dès qu'elle est un peu élevée. Même lorsqu'il est peu sévère, le diabète aggrave considérablement le risque cardiovasculaire, les problèmes de triglycérides et le risque de stéatose hépatique.

Risques liés au diabète

Les complications à long terme, liées à l'hyperglycémie, apparaissent au bout d'une dizaine d'années de diabète. Ces complications sont donc heureusement encore rares parmi les séropositifs.

Pour un diabète installé depuis plusieurs années, il est nécessaire de pratiquer des examens du fond d'œil, pour dépister une éventuelle atteinte de la rétine liée au diabète. Il faut également contrôler la fonction rénale, la protéinurie et faire un examen neurologique : le diabète peut en effet entraîner des neuropathies.

Le diabète altère très nettement la qualité de vie.

Causes du diabète

Les facteurs liés aux traitements

Le diabète constitue à l'évidence un problème iatrogène. Les inhibiteurs de protéase, responsables de la survenue d'une insulinorésistance, ont été très tôt incriminés. Il semble que l'atazanavir soit exempt de cet effet indésirable, mais en l'absence de données cliniques, rien ne permet encore de l'affirmer avec certitude. En revanche, des patients qui n'ont jamais pris d'inhibiteurs de protéase peuvent aussi devenir diabétiques, et les inhibiteurs nucléosidiques ont également une responsabilité dans la survenue d'un diabète.

Très souvent, le diabète apparaît chez des personnes souffrant par ailleurs de lipodystrophies – tant dans leur forme atrophique périphérique que dans la forme d'accumulation centrale de graisses. En consultation, on voit bien que les patients dont le risque de diabète est le plus élevé sont ceux qui sont un peu creusés au niveau du visage et qui ont un peu trop de ventre.

Les autres facteurs de risques

- Les facteurs génétiques :

Le diabète est une maladie fréquente dans la population

générale (5 % de prévalence), mais il apparaît tardivement, vers 60/70 ans, alors qu'il est présent à 40 ans chez les séropositifs, et ce à une fréquence bien supérieure à celle du reste de la population. Avoir un parent diabétique accroît la prédisposition à cette maladie.

- L'âge : le risque de diabète augmente avec l'âge des patients.
- L'hépatite C : même en dehors de la co-infection, elle augmente le risque de diabète. La cirrhose du foie est également un facteur de risque.
- Les pancréatites, que leurs causes soient médicamenteuses ou alcooliques, s'accompagnent de diabète, car le rôle du pancréas est de fabriquer l'insuline.
- Les autres causes iatrogènes :
 - La cortisone ;
 - Les transplantations : après les transplantations, notamment hépatiques (de plus en plus fréquentes en cas de co-infection par le virus de l'hépatite C), beaucoup de patients développent un diabète ;
 - Un traitement par interféron : on peut voir apparaître, rarement, des cas de diabète suite à ce traitement, malheureusement souvent insulinodépendants ;
 - L'hormone de croissance : il faut l'utiliser avec précaution parce qu'elle peut avoir tendance, notamment à forte dose, à augmenter la glycémie, donc à concourir au développement du diabète.

Quelle prévention ?

Il faut choisir les antirétroviraux ayant le meilleur rapport bénéfices/risques, dans la mesure du possible bien sûr, et dépister les anomalies au plus tôt. Si on attend que la glycémie soit à 2 g/L, il devient extrêmement difficile d'améliorer la situation. Le test d'hyperglycémie par voie orale est une bonne mesure de dépistage. Il faut que le patient applique les règles hygiéno-diététiques connues : privilégier une alimentation pauvre en sucres rapides, éviter le surpoids, faire de l'exercice, marcher, monter les escaliers à pieds... Comme le diabète constitue un risque cardiovasculaire très important, il est nécessaire d'avoir une stratégie globale de prise en charge du diabète, associant le cardiologue, afin de s'assurer qu'il n'y ait pas d'atteinte coronarienne.

Quelle prise en charge ?

L'éducation thérapeutique

Le traitement du diabète nécessite de laisser une large place à l'éducation thérapeutique des patients. Il faut expliquer aux diabétiques le rôle du pancréas, du foie, des muscles et contrer les idées reçues. Les patients associent le diabète au fait de manger du sucre, mais cette représentation est fausse : comme le foie fabrique du glucose, il est possible d'avoir un taux de diabète élevé même sans manger de sucre. Les patients doivent savoir pourquoi il est important d'avoir une activité physique, et pourquoi certains aliments doivent être évités. Apprendre à des patients à mesurer leur glycémie est extrêmement pédagogique. Par

exemple, s'ils découvrent que leur glycémie, 1H30 après un repas, est à 2 g/L, ils doivent en conclure que leur repas a été trop riche. C'est une façon d'apprendre à sélectionner leurs aliments et de savoir ce qui est bon pour la santé.

Les traitements

Les médicaments contre le diabète sont nombreux. Le plus souvent, on utilise la metformine (Stagid, Glucophage), un médicament qui n'entraîne pas de baisse intempestive de la glycémie (ces baisses, appelées hypoglycémies, peuvent être graves et gênantes pour les patients) et peut donc être instauré assez tôt. Toutefois, avant initiation du traitement par metformine, il faut mesurer le taux de lactates. En effet, dans certains cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique la metformine peut augmenter ce taux, parfois déjà élevé chez des patients séropositifs prenant ou ayant pris des inhibiteurs nucléosidiques. La metformine donne de bons résultats. Son inconvénient reste la tolérance digestive (10 % de nausées et de douleurs abdominales). Il faut augmenter les doses très progressivement en signalant ce problème de tolérance.

La deuxième classe, très ancienne, de médicaments, est représentée par les sulfamides hypoglycémiant. Ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas et ne doivent être utilisés que lorsque l'hyperglycémie est déjà franche. Leur prise doit toujours être suivie d'un repas afin d'éviter les hypoglycémies. Ce sont des médicaments à utiliser avec précaution.

Les thiazolidinediones, de la famille des glitazones, sont encore en expérimentation. Il est encore trop tôt pour dire si ce sont de bons antidiabétiques pour les patients présentant des lipodystrophies : les données cliniques sont insuffisantes. Comme ces produits agissent lentement, en ré-sensibilisant le tissu adipeux, il paraît nécessaire d'en étudier l'effet sur le long terme.

Dans certains cas, lorsque le traitement antidiabétique oral est insuffisant pour maintenir la glycémie, on doit recourir à l'insuline. Il s'agit d'un traitement difficile nécessitant de multiples injections, souvent trois fois par jour, à des horaires précis, qui demande de savoir adapter la dose. Utilisé en dernier recours, il devient nécessaire lorsque le diabète est très important. D'où l'importance de dépister ces problèmes en amont et de les traiter tôt pour éviter l'aggravation.

Conclusion

Le diabète des personnes séropositives est un problème iatrogène en augmentation, notamment avec l'avancée en âge et l'exposition prolongée aux antiviraux. Le diabète non contrôlé est un important facteur de risque cardiovasculaire. Ses premiers signes, comme ses complications à long terme, doivent être dépistés de façon très attentive. Le diabète a des répercussions psychiques très importantes et altère la qualité de vie. C'est une maladie complexe qui requiert une prise en charge multidisciplinaire – par l'infectiologue, le diabétologue, la diététicienne et le cardiologue – afin de permettre au patient séropositif de comprendre sa maladie et de suivre son traitement dans les meilleures conditions. □

Risque hépatique

Lawrence Serfaty, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

La stéatose hépatique correspond à une accumulation de graisses dans le foie. On a longtemps ignoré cette maladie chronique du foie, mais elle est aujourd’hui présente chez une majorité de patients séropositifs au VIH ayant une anomalie hépatique. Quelles sont les causes de ces stéatoses et quel retentissement ont-elles sur la fonction hépatique ?

Cas clinique

Une élévation isolée des transaminases

Il s'agit d'un patient de 42 ans, séropositif depuis 7 ans, qui présente une élévation des transaminases à 5 fois la normale. Ce patient a, jusque là, eu une infection à VIH non compliquée, traitée par abacavir, nelfinavir et névirapine. Son taux de CD4 est de 352/mL et sa charge virale est indétectable. Une lipodystrophie est apparue il y a un an, ainsi qu'une augmentation des triglycérides et un diabète latent. Le patient ne consomme pas d'alcool.

Ce patient présente depuis six mois une élévation progressive des taux sanguins de transaminases (SGPT, SGOT). Il n'a aucun symptôme : ni douleur dans la région du foie, ni jaunisse, ni fièvre. Ses sérologies pour l'hépatite A, B et C sont négatives et il est vacciné contre les deux premières.

Un foie brillant

L'examen clinique indique un patient lipodystrophique et une tension normale. Le foie ne présente pas de signes cliniques particuliers. En hépatologie, l'examen clinique est souvent pauvre et c'est généralement lors des examens sanguins qu'on dépiste une maladie du foie.

Les résultats des examens sanguins montrent une cytolysé pure (SGPT 134, SGOT 78 ; les autres enzymes du foie – gamma GT et phosphatases alcalines – sont normales), une fonction hépatique correcte (taux de prothrombine 98 %, bilirubine 10 µmol/L, albumine 40g/L) et une numération sanguine normale. On note en revanche une hypertriglycéridémie (triglycérides 2,5 g/L) et une insulénémie élevée (17mU/l). Une insulinorésistance est probable. L'acide urique est normal. Les tests sanguins ont éliminé les autres causes de maladies hépatiques plus rares comme l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes, etc.

Une échographie hépatique montre un foie brillant, ce qui signifie qu'il est chargé de graisses (lorsque le foie contient au moins 30 % de graisses à l'échographie, on dépiste une stéatose). La taille du foie est légèrement augmentée. Les voies biliaires sont normales, la taille de la rate également. Tout cela indique l'absence de maladie chronique du foie et de signe de cirrhose.

À ce stade, en l'absence d'autres marqueurs d'atteinte hépatique, une biopsie hépatique est réalisée sur le patient. Celle-ci montre des hépatocytes gorgés de lipides sous forme de triglycérides. Cette stéatose est associée à des lésions de fibrose ainsi qu'à des éléments inflammatoires. Une stéatohépatite non alcoolique est alors diagnostiquée.

La stéatohépatite non alcoolique

Définition

On évoque une stéatose non alcoolique lorsque le patient boit moins de deux verres de vin par jour (20 g d'alcool). Il s'agit de lésions qui ressemblent à celles des hépatites alcooliques, observées chez des patients qui ne boivent pas d'alcool. Les lésions élémentaires sont des accumulations de triglycérides dans les hépatocytes. Lorsque la stéatose est associée à des lésions fibro-inflammatoires, on parle de stéatohépatite non alcoolique (NASH en anglais). Celle-ci présente un risque relativement élevé d'évoluer vers des lésions plus sévères, voire vers la cirrhose. La première cause de NASH chez les patients non séropositifs est l'obésité. Aux Etats-Unis, la première cause d'atteinte hépatique n'est ni l'alcool, ni les hépatites virales, mais la NASH. En outre, il est désormais reconnu qu'il existe un lien très fort entre cette stéatose et le syndrome d'insulinorésistance.

Évolution

25 % des patients qui présentent une stéatose vont développer une stéatohépatite. Cette dernière évolue parfois vers une fibrose, qui peut elle-même se poursuivre en cirrhose, voire se compliquer d'un carcinome hépato-cellulaire (cancer du foie). Et ce alors que les patients ne boivent pas d'alcool. Il subsiste malgré tout un doute quant à la fréquence et à la gravité de la stéatose.

Une étude américaine (El-Serag, Gastroenterology 2004), réalisée sur 173 643 personnes diabétiques et 650 620 personnes non diabétiques, a évalué le rôle du diabète dans la NASH. Il a d'abord été vérifié que les patients inclus n'étaient pas infectés par des virus et qu'ils n'avaient pas de signes d'atteinte hépatique. Le suivi a duré plus de dix ans ; les chercheurs ont constamment surveillé l'éventuelle apparition de complications hépatiques. Au terme de l'étude, il a été clairement démontré que le risque de stéatose non alcoolique était largement supérieur chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques. Plus inquiétant encore, le risque de cancer du foie était très augmenté chez les mêmes patients. L'étude a par ailleurs mis en évidence que le risque de complications augmentait en fonction de la durée du diabète, que ce soit pour la stéatose non alcoolique ou pour le cancer du foie.

L'impact des lipodystrophies

La lipodystrophie est une anomalie de répartition du tissu adipeux viscéral et/ou sous-cutané. Elle est fréquente chez

les patients séropositifs traités (70 %) et très souvent associée à une hyperlipémie et une insulino-résistance. Par analogie, on s'est demandé si des patients possédant les mêmes facteurs de risques biologiques que les patients obèses séronégatifs ne présenteraient pas les mêmes lésions. Une première étude (Sutinen et al., Aids 2002) réalisée en 2002 a dosé les transaminases de patients séropositifs non alcooliques, non co-infectés, lipodystrophiques. 50 % des patients présentaient une élévation des transaminases sans aucune cause – c'est ce qu'on appelle une cytolysé non expliquée. À l'échographie, plus de 50 % de ces patients avaient une stéatose associée, corrélée au degré de lipodystrophie et à l'insulino-résistance.

À Saint-Antoine, nous avons étudié 9 patients lipodystrophiques présentant une élévation inexplicable des transaminases, entre 3 et 6 fois supérieure à la normale, et ce, de façon chronique. Ces patients avaient une bonne immunité, étaient tous sous traitement antirétroviral qui, pour 7 d'entre eux, comportait un inhibiteur de protéase. Nous avons comparé ces patients à des patients séronégatifs pour le VIH ayant une stéatose non alcoolique, ainsi qu'à un groupe témoin sans stéatose. Il est apparu que le groupe lipodystrophique avait globalement le même profil biologique que le groupe de patients séronégatifs ayant une stéatose non alcoolique. Dans les deux groupes, les facteurs de risque, notamment l'insulino-résistance et les adipokines, étaient assez semblables. Les biopsies hépatiques que nous avons effectuées sur ces patients ressemblaient à celles des patients avec une NASH. A ceci près qu'il y avait plus de stéatose chez les patients séropositifs. En revanche, il a été frappant de constater l'importance des lésions de nécrose chez les patients séropositifs : ceux-ci n'avaient pas une stéatose très importante, mais des lésions inflammatoires assez prononcées, qui peuvent sans doute s'expliquer par un effet direct des traitements antirétroviraux sur le foie. Les causes de stéatose chez les patients lipodystrophiques ne sont pas encore très claires. Il y a l'insulino-résistance induite par les traitements antirétroviraux. Celle-ci provoque

des lipodystrophies qui se traduisent par des troubles métaboliques, lesquels aboutissent à la stéatose. L'insulino-résistance peut aussi induire directement une stéatose hépatique. De même, les traitements antirétroviraux ont une toxicité directe sur le foie par le biais des facteurs de transcription et de leur toxicité mitochondriale.

Stéatose et co-infection

Pourquoi, chez les patients séropositifs, l'hépatite induit-elle une fibrose accélérée ? La stéatose associée à la lipodystrophie pourrait être une explication. Chez des patients séronégatifs au VIH mais présentant une hépatite C et ayant eu deux biopsies hépatiques à 5 ans d'intervalle, une étude a montré que la fibrose s'accélère lorsque les taux de stéatose sont supérieurs à 30 % et qu'il existe déjà un effet sensible pour des stéatoses peu élevées (de 5 % à 10 %). Il est donc probable que la stéatose soit un facteur aggravant de la fibrose chez les patients co-infectés. L'insulino-résistance et la lipodystrophie constituent dès lors des facteurs également aggravants chez ces patients.

Quelles perspectives ?

Nous sommes encore démunis en matière de traitements. Il faut probablement modifier le traitement antirétroviral pour essayer d'en diminuer la toxicité et donner des traitements antioxydants – acide ursodésoxycholique, vitamine E – pour essayer de protéger le foie du stress oxydatif qui joue un rôle très important dans la pathogénie des lésions. Il est également nécessaire de prescrire des insulinosensibilisants – la metformine ou les agonistes de PPAR (pioglitazone, rosiglitazone) – ces deux types de molécules ayant une action anti-inflammatoire propre : la metformine a une action anti-TNF et les agonistes de PPAR une action anti-inflammatoire et même antifibrosante vis-à-vis du foie. Voilà sur quoi reposent nos espoirs pour le traitement de ces patients. □

Risque cardiovasculaire chez le patient infecté par le VIH

Franck Boccaro, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Les patients atteints par le VIH présentent un risque augmenté d'accident cardiovasculaire par rapport à la population générale. Ils cumulent de nombreux facteurs de risque, parmi lesquels le tabac et le traitement antirétroviral figurent en bonne place.

Présentation du cas d'un patient séropositif au VIH de 42 ans

Profil

- patient de 42 ans, séropositif depuis 1987
- co-infecté par le VHC et ancien toxicomane

- stade SIDA en 1992
- toxoplasmose en 1995
- tabagisme actif (30 paquets/année)

Avant les trithérapies :

Ce patient est hospitalisé une première fois en cardiologie

en 1996 pour une insuffisance cardiaque assez sévère, une altération grave de la fonction ventriculaire gauche. Son immunodépression est importante (CD4 : 34/mL). Il est traité à l'époque par AZT (Retrovir) + ddC (Hivid) ; les CD4 remontent de 34 à 80/mL, la charge virale demeure importante. L'échographie cardiaque indique :

- un cœur dilaté, avec une dysfonction ventriculaire gauche importante.
- une fraction d'éjection⁽¹⁾ à 15 % (la normale est à 60 %).
- un épanchement péricardique et une hypertension artérielle pulmonaire.

Une myocardite aiguë virale est diagnostiquée. Le patient reçoit un traitement symptomatique. Le pronostic est alors très sombre, la mortalité de ces patients étant à l'époque de l'ordre de 50 % à 6 mois.

Avec l'arrivée des trithérapies :

Juin 1996 : le patient est mis sous indinavir (Crixivan) + d4T (Zerit) + 3TC (Epivir). L'évolution clinique, virologique et échographique du patient est très favorable dès l'introduction de ce traitement. Les CD4 passent de 40 à 180/mL.

Mai 1998 : le traitement antirétroviral est changé et devient d4T (Zerit) + nelfinavir (Viracept) + efavirenz (Sustiva). Les CD4 remontent à 600/mL, la charge virale est alors indétectable. Depuis octobre 2004, le patient reçoit lopinavir/r (Kaletra) + 3TC + ténofovir (Viréad) + d4T. Le patient n'a pas d'infection opportuniste, sa charge virale est indétectable, ses CD4 sont à plus de 600/mL.

Bilan lipidique du patient

Le traitement antirétroviral a induit une dyslipidémie.

Comme peu de monde s'intéressait à l'époque aux troubles du métabolisme des lipides, on ne dispose pour l'année 1995 que des données sur le cholestérol total du patient, qui était plutôt bas.

En 1998, l'introduction du nouveau traitement antirétroviral provoque immédiatement une augmentation du cholestérol total et des triglycérides.

Un bilan réalisé en 2002 signale une augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol (« mauvais cholestérol »), une baisse du HDL-cholestérol (« bon cholestérol ») et une augmentation des triglycérides.

En décembre 2004, le patient est traité par une statine : on assiste à une quasi normalisation du cholestérol total et du LDL-cholestérol, à une légère remontée du HDL mais les triglycérides restent élevés.

Une deuxième hospitalisation a lieu en août 2004. Le patient consulte pour des douleurs dans la poitrine de plus en plus fréquentes qui évoquent un angor d'effort (ou angine de poitrine). Une coronarographie indique – fait étonnant compte tenu de l'âge du patient – une atteinte coronaire tri-tronculaire (les trois troncs des artères coronaires épicardiques sont rétrécis, voire occlus). Une échographie cardiaque dénote à nouveau une altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection à 20 %) alors que, depuis la myocardite de 1996, les échographies du patient ont été tout à fait normales. Un double pontage aorto-coronaire est réalisé en urgence.

Suite à cela, le patient n'aura plus de symptômes d'angine de poitrine, mais décrira une dyspnée d'effort. Compte tenu

de l'absence de récupération de la fonction ventriculaire gauche, une nouvelle coronarographie est effectuée en mars 2005, qui révèle que l'un des pontages est occlus et que le pontage le plus important, sur l'interventriculaire antérieure, est perméable. En l'absence d'issue thérapeutique, le traitement du patient est simplement renforcé. Actuellement le patient souffre d'une dyspnée d'effort modérée et n'a plus de symptômes d'angine de poitrine.

Pour résumer, avant 1996-97, les maladies cardiaques étaient liées à l'état d'immunodépression des patients, avec en particulier des myocardites virales et un pronostic catastrophique. Aujourd'hui, nous voyons apparaître des problèmes principalement liés aux traitements et aux troubles métaboliques qu'ils engendrent.

La pathologie cardiovasculaire

Données générales

La pathologie cardiovasculaire est la première cause de morbidité, et de mortalité, en France. Les facteurs de risque cardiovasculaire sont synergiques. Il s'agit de l'âge, du sexe, de la ménopause précoce, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies, du diabète, de l'obésité, de la sédentarité, du tabagisme et des mauvaises habitudes alimentaires. Il est important de détecter chez les patients à haut risque cardiovasculaire les signes d'une maladie infra-clinique : une hypertrophie ventriculaire gauche, des rétrécissements des artères carotides de façon totalement asymptomatique, une inflammation, une dysfonction endothéliale. Tout cela va concourir au développement d'une maladie clinique.

Le VIH et le traitement antirétroviral favorisent probablement l'athérosclérose, en raison notamment des troubles métaboliques qu'ils engendrent. L'athérosclérose met beaucoup de temps à se développer. C'est une maladie ubiquitaire et polymorphe qui peut se manifester par un accident vasculaire cérébral, une artérite des membres inférieurs avec des douleurs à la marche, une angine de poitrine, voire un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque ou une mort subite. Il faut également compter avec l'influence des gènes et de l'environnement. C'est dire s'il s'agit d'une maladie complexe !

Risque relatif et risque global

Le risque relatif (RR) permet de déterminer quels sont les facteurs associés à la maladie (facteurs de risque) et l'importance de cette association.

Prenons un patient dont la concentration plasmatique de cholestérol total est supérieure à 2,5 g/L. Il a 1,5 fois plus de risque de présenter un infarctus du myocarde qu'un patient ayant un cholestérol à moins de 2,5 g/L. Son risque relatif est donc de 1,5.

Le risque global tient compte de tous les facteurs de risque. Il existe différentes équations de risque – équation de Framingham, équation prospective parisienne, PRIME – qui additionnent l'ensemble les facteurs afin de pouvoir déterminer un niveau de risque global cardiovasculaire : faible, intermédiaire ou élevé.

- Prenons l'exemple d'un patient de 55 ans au profil suivant :
- hypertension artérielle : pression artérielle systolique (PAS) à 170, pression artérielle diastolique (PAD) à 85 mmHg
 - cholestérol total : 2,60 g /L
 - cholestérol HDL : 0,42g /L
 - non fumeur
 - pas de diabète

Son risque absolu de présenter un infarctus du myocarde dans les dix prochaines années s'élève à 21,4 %, ce qui est très élevé.

Compris entre 10 et 20, le risque est intermédiaire ; supérieur à 20, il est très élevé ; inférieur à 10, il est faible.

L'équation SCORE prend en compte le cholestérol total, le tabagisme, le niveau de pression artérielle et le pays de naissance. Il existe en effet des divergences selon les pays : certains pays sont considérés comme à haut risque cardiovasculaire (les pays nordiques) et d'autres, à faible risque (France, Belgique, Grèce, Italie, Luxembourg).

Les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a redéfini en mars 2005 le niveau des facteurs de risque cardiovasculaire, qui sont :

- l'âge : situé auparavant à 45 ans pour l'homme et à 55 pour la femme, il s'établit désormais respectivement à 50 ans pour l'homme et à 60 ans (ou la ménopause) pour la femme ;
- les antécédents familiaux : avoir un parent qui a subi un infarctus du myocarde avant 55 ans pour le père, avant 65 ans chez la mère, est toujours considéré comme un facteur de risque ;
- le tabagisme : le tabagisme arrêté depuis moins de 3 ans, et plus seulement le tabagisme actif, sont désormais pris en compte ;
- l'hypertension artérielle traitée ou non ;
- le diabète de type 2 traité ou non ;
- le HDL cholestérol : il constitue désormais un facteur de risque s'il est inférieur à 0,40 g/L – ce qui est très fréquent chez les patients séropositifs – quel que soit le sexe.

Résultats d'études sur les risques cardiovasculaires

Les atteintes cardiovasculaires sont responsables de 8 % des décès chez les patients séropositifs (3^e rang des causes non SIDA, après les cancers et les hépatites).

Une étude D:A:D (Friis, Moller N et al. AIDS 2003 ; 17:1179-93) a étudié la prévalence des facteurs de risque chez les patients séropositifs. Vient d'abord le tabagisme (60 % de fumeurs), puis l'hypertriglycéridémie, le HDL cholestérol bas et l'hypercholestérolémie. Le diabète, l'obésité et l'hypertension sont beaucoup moins fréquents.

Y a-t-il des différences de facteurs de risque cardiovasculaire entre les séropositifs et les séronégatifs ?

L'étude APROCO (Savès M et al. CID 2003 ; 37 : 292-298) indique que l'incidence du tabagisme est plus importante chez les séropositifs que chez les séronégatifs, alors que l'hypertension artérielle est plus faible chez les premiers. Le rapport taille sur hanches – marqueur d'insulinorésistance – est plus élevé chez les personnes infectées par le VIH. Il

n'y a pas de différence au niveau du cholestérol total. Mais chez les séropositifs, le HDL cholestérol est généralement plus bas et les triglycérides plus élevés (la « marque » du traitement antirétroviral). Ces derniers résultats sont confirmés par l'étude FRISCA 1 (Boccarda F et al. Heart 2006, in press). Finalement, selon cette étude, le sur-risque de maladie cardiovasculaire chez les séropositifs par rapport aux séronégatifs atteint 20 % chez l'homme et 59 % chez la femme.

Si l'on fait le bilan de trois études portant sur le risque cardiovasculaire des patients séropositifs (Bergensen et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004 ; 23 : 625. Neumann T et al. Eur J Med Res 2004 ; 9 : 267-72. Hadigan C et al. Clin Infect Dis 2003 ; 36 : 909-16) :

- les patients séropositifs présentent un sur-risque cardiovasculaire par rapport aux séronégatifs ;
- les patients les plus à risque sont les patients de plus de 50 ans, fumeurs et, probablement, qui ont une lipotrophie.

Si l'on compare les patients séropositifs ayant présenté un infarctus avec ceux qui n'en ont pas eu (Escaut L et al. Int Care Med 2003 ; 29 : 969-73), on voit que les différences se situent au niveau du bilan lipidique, logiquement plus mauvais chez les patients ayant eu un accident cardiovasculaire, mais aussi au niveau des CD4 : plus ils sont bas, plus le risque d'infarctus du myocarde paraît important. On retrouve les mêmes résultats dans une étude nord-américaine (David MH et al. CID 2002 ; 34 : 98-102).

Enfin, selon une étude présentée à la CROI 2005 (El-Sadr W, et al. CROI 2005. Abs 42), plus la durée d'exposition au traitement antirétroviral est importante, plus le taux d'infarctus du myocarde est important. Le risque de présenter un infarctus du myocarde, qu'on soit un homme ou une femme, est augmenté en fonction de la durée d'exposition au traitement (risque toutefois beaucoup plus faible chez les femmes que chez les hommes).

D'après cette étude, les facteurs de risque, chez les patients séropositifs, de présenter un infarctus du myocarde sont la durée du traitement (un an de traitement par antirétroviraux augmente le risque de 17 %), l'âge, le sexe masculin, un antécédent de maladies cardiovasculaires, le tabagisme et les antécédents familiaux.

Recommandations nord-américaines

Les recommandations nord-américaines de prise en charge des dyslipidémies des patients séropositifs sont les suivantes :

- le bilan lipidique doit être fait avant la mise en route d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 à 6 mois en fonction de la présence d'une anomalie ;
- les facteurs de risque doivent être comptabilisés : s'il y en a plus de 2, il faut calculer le risque cardiovasculaire et intervenir sur tous les facteurs de risque non lipidiques (régime mieux équilibré, arrêt du tabac, activité physique) ;
- si l'hypercholestérolémie se maintient malgré les mesures hygiéno-diététiques (alimentation, activité physique, tabac), on peut introduire un hypolipémiant :
 - une statine si le LDL cholestérol est élevé ;
 - plutôt des fibrates, éventuellement avec des acides oméga 3, en cas d'élévation des triglycérides isolée.

Conclusion

Le patient séropositif présente de nombreux facteurs de risque d'athérosclérose. Le risque cardiovasculaire des patients séropositifs traités est supérieur à celui des patients séropositifs non traités, qui est lui-même supérieur à celui de la population générale. L'augmentation de la prévalence de la maladie coronaire semble inévitable dans les années futures, du fait du vieillissement de la population des personnes atteintes par le VIH et des complications liées aux traitements.

Le rôle du médecin est dès lors d'identifier les facteurs de risque cardiovasculaire et, dès qu'il y en a plus de trois, de mettre en place des mesures de prévention et de réduction du risque – arrêt du tabac, augmentation de l'exercice physique, mise en place d'un traitement hypolipémiant si nécessaire, éventuellement changement du traitement antirétroviral – et d'en évaluer l'impact sur le risque et l'incidence des accidents cardiovasculaires. □

(1) une fraction d'éjection de 15 % signifie que 15 % du sang contenu dans le cœur sera éjecté lors de sa contraction.

Table ronde sur les anomalies métaboliques, cardiovasculaires et hépatiques

Modération : Thierry Gamby (dermatologue, Marseille) et Dominique Blanc (AIDES, TRT-5)

Avec la participation de : Jacqueline Capeau (Inserm, Paris), David Zucman (Hôpital Foch, Suresnes), Lawrence Serfaty (Hôpital Saint-Antoine, Paris), Franck Boccara (Hôpital Saint-Antoine, Paris)

Dominique Blanc, TRT-5, AIDS

Juste avant de vous donner la parole sur les facteurs de risque, je voudrais vous livrer le témoignage de Christophe Martet : « J'ai eu un syndrome coronaire aigu. Une expression qu'on utilise parce qu'elle fait moins peur que « crise cardiaque ». Un dimanche, je rentrais de week-end, j'ai commencé à ressentir des douleurs dans la poitrine. Pas trop au niveau du bras gauche, mais dans la poitrine. J'ai mis ça sur le compte de la fatigue, du soleil... Pourtant je connaissais très bien les symptômes de la crise cardiaque. Je crois qu'il y a eu chez moi un déni, jusqu'à ce que le médecin prononce ces mots : « syndrome coronaire aigu ». Le cœur, ça fait très peur. Quand on est séropo depuis longtemps, on sait ce que c'est la maladie. Mais le cœur, ça signifie que ça peut basculer très vite... A l'hôpital, on m'a fait un électrocardiogramme qui a confirmé le syndrome coronaire aigu. J'ai pleuré un petit peu, parce que ce n'est pas très rigolo. Je suis resté en observation quatre jours et je suis sorti avec une batterie de nouveaux traitements, mais ça ce n'est pas nouveau... Je me suis acheté un grand pilulier pour tout mettre. J'ai eu un mois de repos, parce que ce n'est pas anodin. J'ai commencé à me poser quelques questions : les facteurs de risque, bien sûr il y a l'âge, j'ai plus de quarante-cinq ans. Et le tabagisme, bien que j'ai arrêté de fumer depuis un an. J'imagine qu'on va en parler aujourd'hui, de tout ce qui concerne les troubles métaboliques, le cholestérol, les triglycérides. Dans mon cas, c'était présent, dans la mesure où je prends du Kaletra, qui augmente le cholestérol et les triglycérides. Mais est-ce que j'aurais pu être alerté par des signes avant-coureurs ? Est-ce que les médecins sont suffisamment informés et ont bien pris en compte mes troubles métaboliques ? Est-ce que les laboratoires ont fait leur travail, je pense notamment aux fiches d'information et aux notices, et aux études

complémentaires qui sont nécessaires ? Et enfin, j'ai une dernière interrogation : quelle est l'ampleur de ce phénomène ? Voilà pourquoi je voulais témoigner, pour qu'on puisse répondre à ces questions ».

Franck Boccara, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Le problème chez les personnes de moins de 50 ans qui font un infarctus du myocarde, c'est qu'ils rentrent dans la maladie par un événement aigu. Il n'y a pas d'événement annonciateur, alors que les sujets âgés ont des douleurs thoraciques à l'effort. De plus, 25 % des sujets jeunes font un infarctus du myocarde sans facteur de risque cardiovasculaire évident. A plus de soixante ans, 100 % ont au moins deux facteurs de risque. Il est donc difficile d'identifier des facteurs de risque d'infarctus chez des sujets jeunes. Est-ce qu'on aurait pu prévenir ? Peut-être en prenant en charge plus intensément sa dyslipidémie, en lui disant d'arrêter de fumer plus tôt et, aussi, en considérant la résistance des patients séropositifs sous traitement aux statines, qui fait qu'on n'a pas beaucoup de chances de baisser une dyslipidémie chez ces patients.

Maxime Journiac, TRT-5, Sida Info Service

J'ai trois questions. Pour le Dr Zucman : pourquoi les tests de charge en glucose ne sont-ils pas davantage faits ? Pour Lawrence Serfaty : vous parlez d'antioxydants, lesquels ? À quel dosage les séropositifs doivent-ils prendre de la vitamine E, puisqu'il y a eu des informations contradictoires sur la toxicité hépatique à certaines doses ? Pour le Dr Boccara : pourriez-vous dire un mot des péricardites qui sont souvent d'origine virale chez les personnes séropositives ?

David Zucman, Hôpital Foch (Suresnes)

La charge en glucose, c'est deux heures à l'hôpital.

Moi-même je ne la prescris pas assez et pourtant je suis sensibilisé au problème. Beaucoup de patients sont pressés et veulent raccourcir la durée de la prise de sang. Je crois qu'il faut la faire une fois au moins, chez des patients qui sont un peu « limite », en leur expliquant que c'est important même si c'est une contrainte de rester deux heures à l'hôpital.

Lawrence Serfaty, Hôpital Saint-Antoine (Paris)
Pour le traitement antioxydant, vous voulez sans doute parler de l'acide ursodésoxycholique, qui est un traitement très efficace. C'est un acide biliaire hydrophile, qu'on retrouve dans la bile d'ours, et qui a des propriétés hépato-protectrices. Quand on le donne, dans toutes les hépatopathies, on voit les enzymes hépatiques diminuer. Ce produit n'a aucun effet secondaire, est très bien supporté, la posologie est de 1g par jour. Pour la vitamine E qui a des vertus antioxydantes, le problème, c'est que c'est efficace à des doses très élevées, avec effectivement des problèmes de toxicité. On la donne donc à 1,5 g par jour, mais ce n'est certainement pas suffisant.

Franck Boccara

Pour répondre à la question sur la péricardite, on n'a pas beaucoup de chiffres sur sa prévalence depuis 1996. Avant 1996, l'incidence de péricardite asymptomatique était de l'ordre de 15 à 20 %. On peut faire une péricardite virale banale, qu'on soit séropositif ou non. Mais plus on est immunodéprimé, plus on est à risque de présenter une péricardite.

Une personne dans la salle

Quel est l'impact des lipodystrophies sur l'observance aux traitements ?

Jacqueline Capeau, Inserm (Paris)

Une étude a été faite sur la cohorte APROCO qui a montré que l'image de la lipodystrophie diminuait l'observance. C'est un cercle vicieux : à partir du moment où on a une diminution de l'observance, le nombre de résistances augmente. On est donc obligé d'augmenter la pression thérapeutique pour essayer de réduire l'infection, donc d'augmenter encore le risque lipodystrophique, puisqu'on introduit des molécules dont on sait qu'elles sont délétères sur la partie lipodystrophie. Une bonne observance permet de garder des lignes thérapeutiques minimales et en particulier de garder des molécules moins délétères au niveau des lipodystrophies et des troubles métaboliques.

Xavier Rey-Coquais, Arcat

Je suis étonné que vous n'ayez pas parlé d'une étude qui a été présentée à la CROI sur les oméga 3 : il y a quand même des choses intéressantes sans effets secondaires.

Franck Boccara

J'ai noté dans les recommandations sur l'hypertriglycéridémie : fibrates plus oméga 3, en pensant à cette étude. Elle montre qu'il y a une baisse de l'ordre de 25 % des triglycérides quand on met les patients sous Maxepa à 6 gélules par jour et une normalisation du taux pour 22 % des patients (moyenne

à « baseline » : 4,5 g/L). C'est quand même faible puisque 80 % des patients sont non normalisés malgré le traitement. De plus, on ne connaît pas le bénéfice clinique d'une baisse de 25 % des triglycérides : en passant de 4,5 à 3 g, est-ce qu'il y a un bénéfice en termes de risque cardiovasculaire ? L'impression que nous avons, c'est que certains patients sont très sensibles, d'autres pas du tout. Mais on peut le tester, ça ne fait pas de mal, ça n'a aucun effet secondaire mis à part la mauvaise haleine. En tout cas, chez des patients qui ont une hypertriglycéridémie très importante (plus de 10 g), on a vu des baisses de 44 % dans cette étude.

Marek Korzec, TRT-5, Actions Traitements

Les activistes allemands ont monté un essai communautaire sur l'utilisation de l'uridine qui montre des résultats sur la reconstruction des adipocytes. Est-ce que l'uridine peut marcher si le stock de précurseurs adipocytes est épuisé ?

Jacqueline Capeau

Ulrich Walker a fait pas mal d'études de pharmaco-toxico, il a montré qu'il n'y avait pas de toxicité, que l'uridine ne diminuait pas l'efficacité des antirétroviraux, ce qui est tout de même un point essentiel, et que les concentrations lorsqu'on prend le substitut Nucleomax (uridine) sont correctes. Il y a actuellement un essai en Allemagne, nous attendons les résultats pour voir si on envisage des essais en France. D'autre part, aux Etats-Unis, un essai monté par Grace Mc Comsey étudie l'effet de l'uridine sur la lipotrophie. Pour ne pas faire la même chose, nous avons envie d'étudier le risque hépatique. Il y a beaucoup d'espoir sur ces molécules. Nous sommes prêts à y réfléchir et à voir, en fonction des premiers résultats, quels essais thérapeutiques nous pourrions faire en France.

Une personne dans la salle

Quelles sont les spécificités propres aux femmes en termes de risques liés aux traitements ?

Dominique Blanc

Il y a trop peu de femmes dans les essais, il y en a toujours eu trop peu. Comme d'habitude, on évoque les présumés risques de grossesse qui empêchent les femmes d'accéder aux essais. Ce qui fait qu'après, quand elles sont enceintes, elles ont des molécules qui n'ont pas été testées chez les femmes enceintes ! Et de toute façon, même quand elles ne sont pas enceintes, elles ont des molécules qui ont été trop peu testées chez elles. C'est une constante, et pas seulement dans les essais VIH. Avec une épidémie qui se féminise de jour en jour dans les pays du nord, et qui a toujours été féminine dans les pays du sud, on espère qu'il y aura de plus en plus de femmes incluses dans les recherches et on le rappelle continûment aux promoteurs.

Jacqueline Capeau

Je ferai un tout petit commentaire. Il est sorti dans « AIDS » une lettre montrant qu'un des facteurs qui est vraiment différent au niveau du tissu adipeux lipodystrophique, ce sont les récepteurs des oestrogènes. Ce qui devrait nous conforter dans l'idée que la lipodystrophie des femmes est différente de celle des hommes, et ouvrir des pistes de

réflexions thérapeutiques. Je suis tout à fait d'accord avec Dominique, ce n'est pas suffisamment étudié. C'est vrai que dans nos modèles *in vitro*, les adipocytes ne sont pas sexés, mais ce serait important d'aller plus loin et de voir les différences, et donc les sensibilités aux hormones sexuelles.

Dominique Costagliola, Inserm, ANRS (Paris)
J'ai été frappée que vous ayez parlé presque exclusivement des analogues nucléosidiques et des IP, comme si on pouvait exonérer la famille des non-nucléosidiques. Est-ce raisonnable de parler par familles, comme si toutes les molécules d'une même famille avaient le même effet ?

Jacqueline Copeau

Je veux bien répondre sur ma partie. J'ai pris soin de parler des molécules à l'intérieur des familles. C'est très important, et je n'ai sans doute pas assez insisté là-dessus ; il est clair que dans une même classe thérapeutique, les différentes

molécules n'ont pas le même effet. Certaines sont délétères, d'autres pas, et l'intensité de l'effet délétère est différente. Je n'ai pas parlé des non-nucléosidiques, alors qu'il y a eu des résultats. Le premier travail réalisé *in vitro* par l'équipe de Bruno Fève a montré que ces molécules impactaient le tissu adipeux. Dans notre laboratoire, Martine Caron a travaillé sur la névirapine : elle a montré qu'aux doses thérapeutiques, il n'y a quasiment aucun effet délétère. Donc, effectivement, ces molécules ne sont sans doute pas neutres sur le tissu adipeux, mais on manque d'essais cliniques pour illustrer cet aspect.

Franck Boccaro

Même chose pour les effets sur les lipides : il y a une différence dans la famille des non-nucléosidiques entre l'efavirenz (Sustiva) et la névirapine (Viramune). Apparemment la Viramune a un rôle plus protecteur, avec une augmentation du HDL cholestérol, tandis qu'on note une dyslipidémie mauvaise avec l'efavirenz. □





COMPLICATION CARDIO-RESPIRATOIRE

Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'infection par le VIH

Xavier Jaïs, Hôpital Antoine-Béclère (Clamart)

C'est en 1998 que l'infection par le VIH est entrée dans la classification diagnostique des hypertensions pulmonaires, lors du Congrès mondial de l'hypertension pulmonaire à Evian. Différentes autres maladies ont rejoint cette classification, comme l'hypertension portale, qui peut être également une cause d'hypertension pulmonaire. Chez certaines personnes co-infectées VIH et VHB, VIH et VHC avec cirrhose, on peut avoir la coexistence de ces deux facteurs de risque à l'origine de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

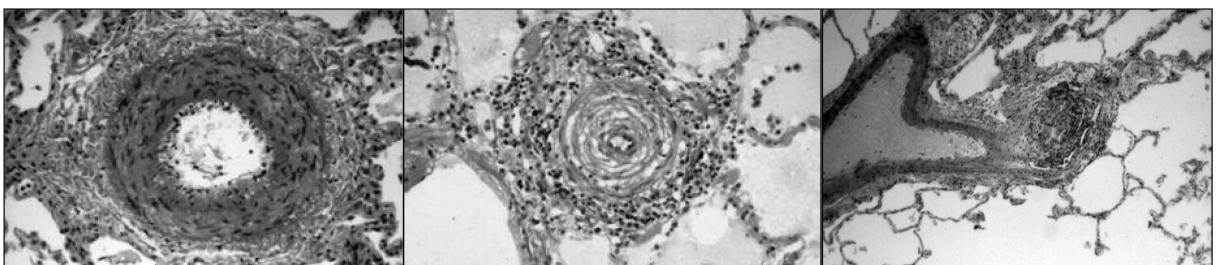
Épidémiologie

La prévalence estimée de l'HTAP chez les patients infectés par le VIH est actuellement de l'ordre de 0,5 à 0,57 % ; c'est donc une complication extrêmement rare. L'HTAP est décrite avec les deux sérotypes du VIH. L'âge moyen de découverte est d'environ 33 ans avec une petite prédominance masculine, à la différence de l'HTAP que l'on appelle idiopathique (sans cause déterminée), où l'on note une prédominance féminine. L'hypertension pulmonaire peut toucher tous les groupes de transmission avec, toutefois, une prédominance pour les patients toxicomanes ou anciens toxicomanes par voie intraveineuse. Chez les patients présentant une HTAP associée à une séropositivité pour le VIH, on trouve en effet de 42 à 59 % de toxicomanes. Enfin, c'est une complication indépen-

dante du degré d'immunodépression avec un chiffre moyen de CD4 de l'ordre de 269/mL dans les différentes études.

Histologie

Les lésions que l'on peut rencontrer sont identiques à celles de l'hypertension pulmonaire idiopathique. Ces lésions touchent les artères pulmonaires de petit calibre (moins de 500 µm de diamètre) et sont dites d'artériopathie plexiforme, avec trois types de lésions typiques. Le premier type est une hypertrophie de la média (voir ci-dessous), un épaissement de la paroi des artères. Le deuxième, une fibrose concentrique intime avec une prolifération qui va réduire le calibre des artères et enfin, des lésions qu'on appelle plexiformes.



HISTOLOGIE :

- Identique à celle de l'HTAP idiopathique.
- Artériopathie hypertensive avec hypertrophie de la média, fibrose de l'intima et le plus souvent des lésions pléxiiformes (> 85 % des cas).
- 4 cas de maladie veno-occlusive (Hourseau M. Ann Pathol 2002; 22: 472-5)

Physiopathologie

Sur le plan de la physiopathologie, c'est assez compliqué. Il est probable que plusieurs facteurs interviennent et soient intriqués... Le rôle du VIH est indirect, par l'intermédiaire d'un certain nombre de médiateurs, en particulier des cytokines, différents facteurs de croissance et des protéines virales comme les protéines de l'enveloppe. On note dans divers cas une association à une hypertension portale chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; dans d'autres, la prise de substances toxiques en particulier amphétamines, cocaïne, parfois même des embolies pulmonaires dues au talc chez des patients qui se font des injections intraveineuses de Subutex (buprénorphine). Enfin, il existe probablement une prédisposition génétique que l'on n'a pas déterminée à l'heure actuelle. La physiopathologie peut donc se résumer ainsi : le VIH joue un rôle indirect en particulier par l'intermédiaire d'une protéine d'enveloppe, la GP120. Elle va entraîner une production par les macrophages d'un certain nombre de facteurs de croissance, de cytokines et d'endothéline 1 qui est un puissant vasoconstricteur pulmonaire ayant par ailleurs un effet pro-inflammatoire, proliférant et fibrosant. En conséquence, il y a une prolifération des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales (qui tapissent les artères), ainsi qu'une diminution des substances habituellement vasodilatrices, à savoir le monoxyde d'azote et la prostaglandine. La prolifération des cellules musculaires lisses va aboutir à un rétrécissement du calibre des vaisseaux et à des phénomènes de vasoconstriction.

Clinique et pronostic

Sur le plan de la présentation clinique, les signes qui évoquent une HTAP sont totalement aspécifiques, ce qui explique le délai souvent long entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Ces signes, c'est essentiellement une dyspnée (difficulté à respirer) à l'effort. Ce n'est qu'à un stade beaucoup plus tardif que peuvent apparaître des douleurs thoraciques à l'effort, voire des syncopes à l'effort ou, à un stade ultime de l'évolution, des signes d'insuffisance ventriculaire droite, qui se manifestent par des jugulaires saillantes, des oedèmes des membres inférieurs. Le degré de sévérité de l'HTAP est très variable. Les chiffres de pression artérielle pulmonaire dans les études sont de l'ordre de 67 mm de mercure, la normale étant inférieure à 36. La survie globale de l'HTAP associée à l'infection par le VIH est plutôt moins bonne que dans les autres formes d'hypertension pulmonaire, notamment l'HTAP idiopathique. Le pronostic dépend du retentissement fonctionnel de l'HTAP : les patients en classe fonctionnelle I ou II, c'est-à-dire des patients peu gênés à l'effort, ont un bon pronostic, avec une survie de 100 % à un an, de 90 % à deux ans, de 84 % à trois ans. Pour des patients qui ont un retentissement beaucoup plus important, donc un essoufflement pour les efforts de la vie de tous les jours, le pronostic est moins bon avec une survie de 60 % à un an, de 45 % à deux ans et de 28 % à trois ans... Un pronostic assez sévère, donc. Une chose importante : l'HTAP

est la cause directe du décès dans 72 % des cas. L'HTAP est un facteur prédictif de mortalité indépendant : la survie des patients séropositifs pour le VIH présentant une HTAP est significativement moins bonne que celle de patients séropositifs au VIH sans HTAP.

Les traitements

Le rôle du traitement antirétroviral est actuellement controversé : on note de nombreux cas d'aggravations de l'HTAP, malgré des traitements par HAART, et la prévalence de l'hypertension pulmonaire associée à une infection par le VIH augmenterait depuis l'utilisation des trithérapies. Ces résultats sont probablement liés au fait que, depuis l'avènement de la trithérapie, on connaît mieux et on dépiste mieux la maladie. Concernant l'efficacité de la trithérapie sur l'HTAP, là encore, les résultats sont controversés : parfois, on note une amélioration sans autre traitement et parfois des cas d'aggravation. Néanmoins, la diminution de la mortalité est nette depuis l'avènement des HAART.

Le traitement conventionnel doit être proposé à tous les patients. Il comporte tout d'abord une limitation des efforts, afin de limiter le travail cardiaque au maximum et d'éviter des malaises voire des syncopes à l'effort. Il comporte par ailleurs une anticoagulation orale par des antivitamines K dans la mesure du possible, parfois la prescription de diurétiques s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque droite (en particulier des oedèmes des jambes), et enfin de l'oxygène si nécessaire. La prescription d'anticoagulants type antivitamines K peut être délicate chez des patients thrombopéniques ou qui ont une maladie hépatique associée.

En termes de traitement spécifique vasodilatateur et antiproliéfiant, le premier utilisé a été la prostacycline. C'est un traitement lourd qui nécessite la mise en place d'un cathéter central qui reste à demeure chez les patients. Il est relié à une pompe qui administre en continu, 24h sur 24, le médicament, un analogue de la prostacycline agissant sur le remodelage vasculaire pulmonaire. Ce traitement a montré une efficacité dans certaines études en entraînant une amélioration fonctionnelle, une amélioration des capacités à l'exercice et une amélioration de l'hémodynamique avec, par ailleurs, une amélioration significative de la survie comparée à des personnes soignées avec un traitement conventionnel. Cependant, les contraintes de ce traitement sont importantes, en raison du dispositif d'administration, et il existe un risque infectieux, lié au mode d'administration. Le second traitement spécifique actuellement disponible et ayant montré son efficacité récemment est un traitement administré par voie orale en deux prises par jour. Ce médicament est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, agissant également sur le remodelage vasculaire. Une étude récente a montré qu'il permettait une amélioration des capacités à l'effort, de la qualité de vie et des paramètres hémodynamiques. La tolérance de ce traitement est la même que celle observée dans le traitement de l'HTAP idiopathique. Il faut néanmoins surveiller de façon régulière les transaminases, le traitement pouvant avoir une toxicité hépatique.

Le dépistage est important. Un registre est en cours pour essayer de proposer un algorithme de dépistage de l'hypertension pulmonaire, cette complication rare étant mal connue autant des personnes que des médecins. Il comporte un questionnaire simple de dyspnée pour essayer de déterminer les populations à risque et leur proposer un dépistage par échographie cardiaque, l'examen de dépistage le plus sensible.

Conclusion

L'hypertension pulmonaire est une complication rare mais grave, qui conditionne le pronostic des patients séropositifs. Elle survient dans tous les groupes de transmission indépendamment du degré d'immunodépression. Le dépistage est important pour un diagnostic et une prise en charge précoces. Il se fait par la recherche de symptômes peu spécifiques, comme la dyspnée d'effort, et par la réalisation d'une échographie cardiaque, le meilleur examen de dépistage de l'hypertension pulmonaire, lorsqu'on a

éliminé des causes simples d'essoufflement à l'effort. Il est important de garder une approche multidisciplinaire pour améliorer la prise en charge des patients. On dispose actuellement de traitements permettant d'espérer une amélioration du pronostic de la maladie tel le bosentan par voie orale (Tracleer) en première intention, pour les patients en classe fonctionnelle III (essoufflement à un étage).

La perfusion continue de Flolan (époprostérol) est réservée aux patients en classe fonctionnelle IV (essoufflement au moindre effort) ou en cas d'échec du bosentan. La place des autres traitements spécifiques (analogues de la prostacycline administrables par voie sous-cutanée ou par voie inhalée, sildénafil) n'est pas encore définie en raison de l'absence d'étude dans l'HTAP associée à l'infection par le VIH. Le rôle du traitement antirétroviral n'est pas clairement établi. En pratique, on propose une trithérapie chez tous les patients, quel que soit le degré d'immunodépression, lorsqu'ils présentent une hypertension pulmonaire associée à une infection par le VIH. □

L'ascension du mont Ventoux

Maxime Journiac, TRT-5, Sida Info Service

Il s'agit d'un homme de 51 ans co-infecté par le VIH probablement depuis plus de 20 ans et par le VHC depuis plus de 40 ans à la suite d'interventions chirurgicales pratiquées dans son enfance. Il est également infecté par le VHB depuis plus de 20 ans, mais la réPLICATION est très faible.

En 1996, sur la base d'une biopsie hépatique montrant un score Métavir A3F3, un traitement par interféron standard (3 MU 3 fois par semaine) est commencé. Il expérimente tous les effets indésirables de l'interféron : la fatigue, la dépression, la chute de l'hémoglobine, l'essoufflement. Je mets délibérément l'accent sur les problèmes d'essoufflement, car c'est un effet indésirable du traitement anti-VHC qui peut masquer les symptômes d'une HTAP débutante.

Il arrête le traitement au bout de 9 mois car la PCR VHC est toujours positive. En juillet 2000, une nouvelle biopsie donne un score Métavir de A3F4, et un nouveau traitement par interféron standard (3 MU/j) et ribavirine (1,2 g/j) est commencé. Le traitement, très lourd, occasionne une grande fatigue, une dépression, et à nouveau une chute importante de l'hémoglobine et des plaquettes. La PCR est négative à l'arrêt du traitement, mais malheureusement, il y a une rechute 6 mois plus tard.

Il reprend un 3^e traitement anti-VHC en 2004 avec peg-interféron et ribavirine à des doses plus basses. Il a alors des complications qui font penser à une décompensation hépatique, les marqueurs sont « dans le rouge ». Avec l'accord de son médecin, il décide de poursuivre le traitement. Les marqueurs hépatiques rentrent finalement dans l'ordre. Durant l'été 2004, il se plaint d'essoufflements de plus

en plus importants qui sont d'abord mis sur le compte de la chute de l'hémoglobine. Donc on prescrit de l'EPO, le facteur de croissance que les cyclistes prennent pour faire l'ascension du mont Ventoux. Il n'y a pas d'effet sur l'essoufflement.

En octobre, les essoufflements s'accentuent, les difficultés respiratoires deviennent importantes. Les doses d'EPO sont augmentées : toujours pas d'amélioration. À ce moment-là, son hépatologue soupçonne une HTAP, une maladie qu'il a déjà vu chez deux de ses patients. Il est adressé au service du Pr Simonnot, à l'hôpital Béclère. Le diagnostic d'HTAP y est confirmé et précisé : il s'agit d'un stade 3, c'est-à-dire d'une HTAP sévère. Un traitement par bosentan (Tracleer) est commencé. Le peg-interféron est arrêté ; il est suspecté d'être à l'origine de l'HTAP. Le traitement par EPO est également interrompu. Tant qu'il reste au repos, son état s'améliore. Mais dès qu'il veut reprendre ses activités, notamment son mi-temps thérapeutique, son HTAP rechute, avec une très grande fatigue, des difficultés respiratoires. Il fait même des oedèmes aux pieds, et est hospitalisé 2 fois en urgence. La ribavirine est elle aussi finalement arrêtée. Il peut difficilement reprendre ses activités, même à minima, ce qui n'est pas facile à vivre et demande pas mal de réajustement psychique.

Quelques questions :

- Comment son HTAP peut-elle évoluer ?
- Comment peut-il améliorer sa qualité de vie ?
- Quel est le pronostic à moyen et long terme ?
- Quelle est la cause de cette HTAP ?
- Est-ce qu'on aurait pu la diagnostiquer plus tôt ? Et si oui, son état de santé serait-il aujourd'hui moins affecté ?
- Quelle est la responsabilité des traitements anti-VIH, notamment des analogues nucléosidiques responsables de toxicité mitochondriale, et des traitements anti-VHC dans le développement d'une HTAP ?

Cet homme de 51 ans, c'est moi. □



TROUBLES HORMONNAUX

Modérateurs :
Bernard Cardon, généraliste (Paris)
Marek Korzec, Actions Traitements, TRT-5

Dysfonctionnements thyroïdiens au cours de l'infection à VIH

Bruno Fève, Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

Au tout début de l'épidémie, lorsque les multithérapies antirétrovirales (HAART) n'étaient pas disponibles, les maladies de la thyroïde dont souffraient les personnes infectées par le VIH étaient principalement liées aux infections opportunistes. Depuis l'arrivée des HAART, le traitement anti-hépatite C et une restauration immunitaire inadaptée sont les deux premières causes de problèmes thyroïdiens.

Fonction thyroïdienne

La thyroïde est une glande qui produit deux hormones – triiodothyronine ou T3 et thyroxine ou T4 – sécrétées dans le sang. T3 et T4 exercent leurs effets biologiques sur la quasi-totalité des tissus de l'organisme, et notamment au niveau du cœur, du système nerveux central, du muscle, des actions métaboliques... La production d'hormones thyroïdiennes est contrôlée par une hormone provenant de l'anté-hypophyse – la TSH ou hormone thyrotrope – qui se fixe sur des récepteurs spécifiques et stimule la sécrétion de T3 et T4. Un système d'équilibration, de « rétrocontrôle », est assuré par les hormones thyroïdiennes elles-mêmes : T3 exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse en freinant la sécrétion de TSH et en la maintenant à un certain niveau. On parvient ainsi, en situation de normalité, à un état d'équilibre des taux des différentes hormones.

Quand l'équilibre est rompu, il peut y avoir hyperthyroïdie – excès de sécrétion des hormones thyroïdiennes – ou hypothyroïdie – déficit de sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Les dysthyroïdies : hyperthyroïdies et hypothyroïdies

On distingue deux stades dans l'hyperthyroïdie :

- l'hyperthyroïdie débutante ou infraclinique, sans manifestation clinique,
- l'hyperthyroïdie franche avec une traduction clinique nette.

Dans le premier cas, l'augmentation discrète de la sécrétion de T3-T4 est suffisante pour freiner la production de TSH. Le premier signe biologique de cette hyperthyroïdie est

donc la diminution du taux plasmatique de TSH. Puis, après un certain délai, cette diminution de la TSH conduit à une augmentation des taux de T3-T4, l'hyperthyroïdie se déclare de manière beaucoup plus franche, et les manifestations de l'hyperthyroïdie apparaissent.

L'hypothyroïdie est une image en miroir de l'hyperthyroïdie, avec une forme débutante et une forme franche avec manifestation clinique.

Dans l'hypothyroïdie débutante, on observe une discrète diminution de T3-T4. Il en résulte une augmentation de la TSH. Après un certain délai pendant lequel la production de T3-T4 reste normale, l'hypothyroïdie franche s'installe, avec à la fois augmentation de la TSH et diminution des taux de T3-T4.

Cas de l'infection par le VIH

Comment faire le diagnostic et essayer de déterminer la cause de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie dans le contexte de l'infection par le VIH ?

Dans le cas de l'hypothyroïdie, nous avons vu qu'une élévation de la TSH, accompagnée d'un maintien temporaire des taux de T3-T4, caractérisait le stade initial. Dans un second temps, les taux de T3-T4 s'effondrent. Puisqu'il s'agit souvent d'hypothyroïdie auto-immune, le diagnostic étiologique peut être complété par le dosage des anticorps antithyroglobuline et anti-thyroperoxydase dirigés contre certaines protéines de la thyroïde. L'échographie thyroïdienne n'est pas d'une franche utilité pour ce diagnostic. Pour l'hyperthyroïdie, le diagnostic biologique est posé sur

la base d'une TSH abaissée, voire indéetectable, et des hormones thyroïdiennes normales à un stade initial, puis augmentées au stade clinique franc. On peut également rechercher des anticorps anti-récepteurs de la TSH, qui sont associés à une cause particulière d'hyperthyroïdie : la maladie de Basedow.

Mais l'examen clé permettant de diagnostiquer la cause de l'hyperthyroïdie est la scintigraphie thyroïdienne. Cette technique consiste à administrer un traceur - de l'iode 123 ou du technetium 99 - qui se fixe sur la glande thyroïde :

- dans une situation normale, la fixation est homogène, d'intensité intermédiaire ;
- dans le contexte d'une thyroïdite, une inflammation qui détruit la glande thyroïde, la glande fixe beaucoup moins le traceur et l'on obtient ce qu'on appelle une scintigraphie blanche ;
- dans le cas d'une maladie de Basedow, c'est-à-dire une maladie auto-immune où des anticorps stimulent le captage du traceur par la glande thyroïde, l'image est complètement opposée.

Cette scintigraphie thyroïdienne permet donc de connaître la cause de l'hyperthyroïdie et de mettre en place le traitement le plus adapté.

Dans le contexte de l'infection par le VIH, les maladies de la thyroïde ont changé avec l'arrivée des multithérapies (HAART).

Dans la période pré-HAART, les affections thyroïdiennes étaient relativement rares, liées aux infections opportunistes : il s'agissait de thyroïdites au cours des infections à pneumocystis ou au cours des infections à cytomégalovirus, qui pouvaient entraîner soit des hyper- soit des hypothyroïdies. De la même façon, il y avait des atteintes de Kaposi au niveau de la thyroïde. Ces cas ont aujourd'hui heureusement régressé.

Depuis l'arrivée des HAART, deux éléments nouveaux ont émergé. D'une part, on observe très souvent des complications thyroïdiennes liées au traitement par interféron de l'hépatite C. D'autre part, de façon plus rare et plus récente, on observe également des dysthyroïdies liées au phénomène de restauration immunitaire. Ces dysthyroïdies se manifestent d'ailleurs souvent à distance de la restauration immunitaire, puisqu'elles sont souvent diagnostiquées un à deux ans après la fin de l'épisode.

Premier cas clinique

Il s'agit d'un homme de 47 ans, co-infecté VIH - VHC qui a reçu entre septembre 2003 et mars 2004 un traitement par interféron-alpha. En mars 2004, dans le cadre de la surveillance du traitement par interféron, on détecte une baisse de la TSH, avec une valeur à 0,04 µU/mL (la fourchette de normalité est établie à 0,3-4). Les taux de T₃-T₄ sont normaux. Cette baisse isolée de TSH indique une hyperthyroïdie fruste, infraclinique.

On réalise une scintigraphie, qui revient blanche. Il s'agit d'une destruction de la glande thyroïde, donc d'une thyroïdite. L'absence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH écarte également le diagnostic d'une maladie de Basedow.

Le patient se porte bien et n'a pas de manifestation clinique d'hyperthyroïdie. La conduite à tenir est de surveiller et de ne pas traiter la dysthyroïdie. Il n'est pas nécessaire de prescrire un traitement par bêta-bloquant, utilisé en principe comme traitement symptomatique de l'hyperthyroïdie, en particulier au niveau cardiaque. Le bilan de ce patient s'est normalisé en quelques mois, entre mars et mai.

Mais l'histoire ne s'arrête pas là.

En septembre 2004, le patient a une récidive manifeste de son hyperthyroïdie. Il maigrît, et mange pourtant beaucoup. Il est nerveux, dort mal, a des palpitations, des tremblements, est gêné par la chaleur... : bref, il présente un tableau clinique d'hyperthyroïdie confirmé par les dosages. La TSH a baissé, signe d'hyperthyroïdie, et il est observé une augmentation de T₃ à 2,5 fois la normale et une augmentation plus modérée de T₄.

Il ne s'agit plus d'une thyroïdite, car les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont positifs, ce qui est en faveur de la maladie de Basedow. La scintigraphie thyroïdienne hyper-fixante confirme ce diagnostic.

Cette fois, il faut intervenir : le patient se voit prescrire un traitement par anti-thyroïdiens de synthèse, des molécules qui vont diminuer la production des hormones thyroïdiennes et de restaurer une fonction thyroïdienne normale.

Ce cas montre que, chez une même personne, la cause de l'hyperthyroïdie peut évoluer au cours du temps. Chez ce patient, la vigilance s'impose : il peut récidiver, non seulement sur le mode de l'hyperthyroïdie, mais il peut également évoluer vers une hypothyroïdie transitoire ou définitive. Il faut donc poursuivre la surveillance de la TSH et des hormones thyroïdiennes, mais aussi les anticorps, anti-thyropéroxidase en particulier, qui sont le signe d'un risque accru d'hypothyroïdie.

Plus généralement, quelle attitude avoir face à ces dysthyroïdies qui surviennent à la suite ou pendant un traitement par interféron-alpha ?

Tout d'abord, avant d'initier un traitement par interféron, il faut établir un état de la fonction thyroïdienne en dosant T₃-T₄ et TSH et en dosant les anticorps, anti-thyropéroxidase en particulier. En effet, les personnes qui possèdent, avant le traitement par interféron, des anticorps anti-thyropéroxidase positifs, ont un risque à peu près dix fois supérieur de développer ensuite une hypothyroïdie.

Pendant le traitement par interféron, il faut essayer de déterminer le plus précocement possible un problème thyroïdien. L'examen le plus sensible est le dosage régulier, tous les 2 à 3 mois, de la TSH.

- Si une hypothyroïdie s'installe, il convient de donner des hormones thyroïdiennes en ajustant la posologie sur le dosage de la TSH.

- En cas d'hyperthyroïdie, deux examens doivent être réalisés : le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH et une scintigraphie thyroïdienne. S'il s'agit d'une thyroïdite, la scintigraphie apparaît blanche. Si l'hyperthyroïdie est très modérée, on peut simplement surveiller le patient. S'il existe des manifestations cliniques, un traitement par bêta-bloquant doit être prescrit. Plus rarement, il faudra

interrompre le traitement par interféron. En cas de maladie de Basedow, il faudra avoir recours aux anti-thyroïdiens de synthèse et, rarement, interrompre le traitement par interféron.

Second cas clinique

Le second contexte, sans doute plus rare, concerne les patients qui développent des dysthyroïdies liées au syndrome de restauration immunitaire. La littérature scientifique comporte plusieurs descriptions de cas de patients – notamment par Jean-Paul Viard et Michel Kazatchkine en 2000 – qui ont développé des maladies thyroïdiennes à distance de la restauration immunitaire.

Il s'agit ici de l'exemple d'un jeune homme de 24 ans, au stade SIDA avéré, avec un compte de CD4 effondré, aucun antécédent thyroïdien, des anticorps anti-thyroïdiens négatifs, donc pas de terrain prédisposé. Il est placé sous thérapie antirétrovirale qui a un effet favorable, au bout de deux mois, sur le compte de CD4, avec une diminution franche de la charge virale. Après 11 mois de traitement, on voit apparaître les anticorps anti-récepteurs de la TSH. À 14 mois, alors que l'on a très bien restauré le compte de CD4, il y a non seulement les anticorps positifs, mais surtout un tableau manifeste d'hyperthyroïdie. À la scintigraphie, une hyperfixation indique une maladie de Basedow que l'on traite par des anti-thyroïdiens de synthèse.

Dans ce contexte, la dysthyroïdie se produit après la restauration immunitaire et une thérapie antirétrovirale intensive. Elle semble survenir chez des gens non prédisposés, avec des anticorps négatifs au départ. Ce qui suggère que la restauration immunitaire se fait de manière inadaptée : les patients développent des lymphocytes qui ont une mauvaise tolérance vis-à-vis des protéines du soi, en particulier des protéines de la thyroïde, sans que l'on sache bien pourquoi. En pratique, 12 à 24 mois après cette bonne restauration immunitaire, il faut donc penser à établir un diagnostic de dysthyroïdie.

Conclusion

Actuellement, dans le cadre de l'infection par le VIH, les dysfonctionnements thyroïdiens sont observés essentiellement dans deux contextes :

- le traitement par interféron d'une co-infection par VHC : une exploration de la fonction thyroïdienne (dosage de la TSH tous les 2 à 3 mois) est donc nécessaire avant et pendant un traitement par interféron, afin de détecter le plus précocément possible un éventuel déséquilibre (hypo- ou hyperthyroïdie) ;
- après restauration immunitaire sous HAART : les dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) surviennent dans ce contexte à retardement par rapport à ce phénomène. Il convient d'exercer une vigilance sur la fonction thyroïdienne à distance de la restauration immunitaire pour dépister au plus tôt une dysthyroïdie. □

Troubles hormonaux féminins : la ménopause

Isabelle Heard, Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)

Plus de 10 % des femmes infectées par le VIH en France seraient concernées par la ménopause. Quelle est l'influence du VIH sur la survenue de cet événement ? L'âge de la ménopause est-il avancé chez les femmes atteintes par le VIH ? Celles-ci ont-elles intérêt à avoir recours aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ? A l'heure où de grandes études alertent sur les risques liés à ces traitements, ces questions sont plus que jamais d'actualité.

Ménopause

La ménopause associe le fait de ne pas avoir eu de règles pendant au moins un an à une fragilisation des muqueuses génitales. Ces phénomènes sont dus à l'arrêt de fabrication d'oestradiol par l'ovaire. Pour la même raison, les hormones hypophysaires, la FSH et la LH, augmentent et c'est l'association de ces modifications hormonales, des signes cliniques et de l'absence de règles qui définit la ménopause. Elle survient entre 50 et 55 ans dans la population générale.

Trois questions

- Première question : beaucoup de femmes séropositives au VIH sont-elles concernées par la ménopause ?

- Deuxième question : le fait d'être séropositive au VIH modifie-t-il l'âge de survenue de la ménopause, qui intervient plus tôt, ou plus tard ?
- Troisième question : comment peut-on traiter les troubles de la ménopause chez les femmes séropositives ?

Y a-t-il beaucoup de femmes séropositives au VIH qui sont ménopausées en France ? En considérant les femmes séropositives ayant plus de 50-55 ans, en réunissant des chiffres issus du DMI2 (cette base comptait 8 % de femmes de plus de 55 ans en 2003), des données de l'Institut de Veille sanitaire (8 % des nouveaux diagnostics de séropositivité au 31 mars 2004 concernaient des femmes de plus de 50 ans), et de l'enquête ANRS Vespa (en 2003, sur un échantillon représentatif de patients vivant avec le VIH, on comptait 9 % de femmes de plus de 55 ans), on peut dire qu'il y a

au moins 10 % de femmes séropositives aujourd’hui concernées par la ménopause.

Le fait d'être séropositive au VIH modifie-t-il l'âge de la ménopause ? Au départ, c'était une rumeur qui circulait parmi les femmes séropositives. En réalité, la littérature scientifique est très pauvre à ce sujet : il n'y a que deux articles. Le premier est de Rebecca Clark, qui a réalisé un travail sur 101 femmes de plus de 40 ans enrôlées dans différents essais américains. Dans cette étude, la ménopause était définie par un autoquestionnaire, ou par un dosage hormonal (la FSH devait être à plus de 35), ou par une « présupposition de ménopause », si la femme avait plus de 55 ans. Sur les 101 femmes, seules 26 étaient ménopausées selon ces critères. Ces 26 femmes pensaient être ménopausées environ depuis l'âge de 47 ans. Voilà l'origine de la notion d'une ménopause qui serait plus précoce chez les femmes séropositives. Dans l'étude de Rebecca Clark, 18 % des femmes ménopausées n'avaient plus d'utérus, donc plus de règles, et 5 % n'avaient plus d'ovaires, donc étaient ménopausées de fait. Rebecca Clark, consciente que ce travail n'était pas très bon, a réalisé une autre étude à partir de 761 femmes recrutées dans différents ACTG (Aids Clinical Trials Group). L'objectif était à la fois de savoir si les femmes séropositives avaient une ménopause précoce et des troubles de l'ovulation. Parmi ces 761 femmes, d'âge moyen 35 ans, seules 52 permettaient de répondre à l'une ou l'autre de ces questions. 16 des 33 femmes pour lesquelles un dosage de progestérone avait été réalisé n'ovulaient pas. Sur 24 femmes chez qui l'on a dosé la FSH, 2 avaient effectivement un taux élevé. Agées l'une de 25 ans, l'autre de 42 ans, elles avaient des CD4 bas, à 260 et 16 respectivement, et étaient toutes deux toxicomanes. C'est à partir de ces études qu'il a été dit que la ménopause était plus précoce chez les femmes séropositives...

Citons également deux résumés de la Conférence internationale sur le SIDA de Barcelone en 2003 :

- la présentation de Fantry et al. montre que, sur 120 femmes, 25 % étaient ménopausées depuis l'âge médian de 50 ans, sur le seul critère d'absence de règles ;
- la seconde présentation (Maxwell et al.) porte sur 53 femmes à qui l'on avait demandé si elles étaient ménopausées. 14 seulement avaient répondu oui. Elles avaient évalué l'âge de leur entrée en ménopause en moyenne à 55 ans.

L'impression, ici, est que l'âge de la ménopause est plutôt plus tardive dans ces deux séries de femmes, mais il n'y a pas de quoi fonder des conclusions.

Étude prospective

Nous nous occupons depuis 12 ans d'une étude prospective de femmes séropositives. Ce travail est mené à l'Hôpital Européen Georges Pompidou et à l'Hôpital Cochin et concerne plus particulièrement les lésions précancéreuses du col de l'utérus. Comme nous suivons ces femmes depuis 12 ans, nous leur posons un certain nombre de questions concernant la qualité de leur ovulation. Depuis 2002, parce que nous avions l'impression que la ménopause devenait un problème, cette dernière a été renseignée à chaque

consultation en définissant la ménopause comme l'absence de règles depuis plus d'un an, associée à des signes cliniques (sans qu'il y ait systématiquement de dosages hormonaux). 41 femmes de cette étude ont été considérées comme ménopausées. Elles étaient pour plus de la moitié nées en France, la plupart ayant été contaminées par voie sexuelle. Plus de la moitié n'avaient pas de partenaire sexuel au moment où elles ont été pour la première fois considérées comme ménopausées. L'âge moyen de ces femmes au moment de la ménopause était de 51 ans, ce qui est strictement équivalent à la population générale. Elles connaissaient leur séropositivité en médiane depuis 10 ans, avaient un bon niveau de CD4, une charge virale indétectable et la plupart d'entre elles étaient sous HAART au moment de l'entrée en ménopause.

Le fait d'être ménopausée est-il un problème et faut-il traiter cette ménopause ? On sait que les femmes sont protégées du risque cardiovasculaire avant la ménopause : elles font moins d'infarctus que les hommes. A la ménopause, les femmes rejoignent les hommes en termes de risque cardiovasculaire et, d'autre part, le risque d'ostéoporose, d'ostéopénie, devient important si on ne les traite pas. C'est le cas dans la population générale, et c'est un risque connu depuis toujours. On sait aussi que les femmes séropositives au VIH ont une augmentation très importante du risque cardiovasculaire et elles ont beaucoup plus d'ostéoporose et d'ostéopénie que les autres. Il y a donc là deux facteurs de risque très importants. Faut-il dans ce cas prescrire aux femmes séropositives le traitement hormonal substitutif qu'on a aujourd'hui à notre disposition ? On pensait, jusqu'à il y a 4 à 5 ans, qu'en donnant un traitement hormonal à la ménopause, on préviendrait le risque cardiovasculaire, et que les femmes ne feraient pas d'infarctus ni d'hémiplégie. On pensait aussi être extrêmement efficace en termes de prévention de l'ostéoporose, de l'ostéopénie et du cancer du sein. Vous savez tous, comme moi, à partir d'études portant sur des effectifs colossaux, que le traitement hormonal substitutif n'est pas bénéfique pour la femme... L'étude anglaise porte sur plus d'un million de femmes, l'étude française sur plus de 30 000 femmes, les études américaines sur plus de 5 000 femmes. Voyons ce qu'il en est en particulier du risque cardiovasculaire et de la prévention du risque de l'ostéoporose et de l'ostéopénie.

Risque cardiovasculaire

Il a été clairement démontré que lorsque vous donnez à une femme un traitement classique substitutif de la ménopause (THS), avec des estrogènes et de la progestérone, en prévention primaire, vous augmentez de façon significative son risque coronarien et ce, d'autant plus qu'elle a un LDL cholestérol élevé. Si vous donnez à une femme qui a déjà des risques coronariens des oestro-progestatifs en prévention secondaire, vous augmentez de façon extrêmement importante son risque cardiovasculaire la première année. Contrairement à ce qu'on pensait auparavant, il n'y a pas d'effet protecteur du traitement hormonal substitutif sur

le risque coronarien, mais au contraire, il semble qu'il y ait une augmentation du risque coronarien chez les femmes sans antécédent et un sur-risque chez les femmes qui ont des antécédents. A priori, le THS n'est pas une bonne indication pour les femmes séropositives.

Quant au risque d'accident vasculaire cérébral, c'est exactement la même chose : les oestro-progestatifs majorent significativement le risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes sans antécédent et ceci, que vous leur donnez des œstrogènes avec de la progestérone ou des œstrogènes seuls. Même chose pour la maladie veineuse thrombo-embolique : il y a une augmentation suffisamment significative (trois fois plus de risques de maladie thrombo-embolique) dès que vous mettez ces femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Ostéoporose, ostéopénie

Le traitement hormonal est-il bénéfique pour prévenir l'ostéoporose ou l'ostéopénie ? En prévention primaire, il y a effectivement un effet protecteur du THS sur l'ensemble des fractures liées à l'ostéoporose. En revanche, entre 50 et 60 ans, on a pu montrer un effet bénéfique uniquement sur le tassement vertébral. Et les biphosphonates et autres molécules dont on dispose n'ont aucun effet sur la prévention primaire de l'ostéoporose et de l'ostéopénie. En termes de prévention secondaire dans l'ostéoporose avérée (l'ostéoporose est significativement plus importante chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives), aucune étude n'a montré un bénéfice du THS.

Cancer du sein

On sait très peu de choses sur le lien entre cancer du sein et séropositivité. Aucune étude dans la littérature n'évalue de façon précise l'existence d'un sur-risque chez les femmes infectées par le VIH. Quelques études ont même montré un effet protecteur du VIH, qu'on explique aujourd'hui par un meilleur suivi médical, des mammographies régulières et un dépistage précoce... Pour le reste, il y a peu de données : pas d'augmentation des cancers et quelques cas documentés de cancers du sein rapidement évolutifs. Les études sur le THS montrent que le risque de cancer du sein est plus ou moins augmenté en fonction de la nature des molécules administrées. Avec un traitement associant des œstrogènes et de la progestérone, le risque est augmenté significativement, entre 1,3 et 2. Les résultats sont discordants avec le traitement par œstrogènes seuls. Et l'étude française n'a pas mis en évidence d'augmentation des risques de cancer du sein avec des œstrogènes transcutanés et la progestérone micronisée. Par ailleurs, le risque de cancer du sein est certainement encore augmenté au-delà de 5 ans de prise de THS classique.

Conclusion

- Il est important de prendre en compte la ménopause chez les femmes séropositives au VIH. Au moins une femme

séropositive sur dix est ménopausée. C'est un effectif important, il faut considérer et prendre en charge les problèmes qui y sont liés.

- La séropositivité ne semble pas rendre la survenue de la ménopause plus précoce, contrairement à ce qui avait été décrit de façon un peu confuse.
- Le problème est la balance bénéfice-risque du traitement hormonal substitutif de la ménopause. Il doit être étudié au cas par cas, avec chaque femme en consultation. Apparemment, la séropositivité et les traitements (contre le VIH et de la ménopause) majorent le risque cardiovasculaire. Par ailleurs, aucune étude ne montre le bénéfice du THS dans l'ostéoporose avérée.

Il reste tout un travail à faire pour informer les médecins et les femmes. Un certain nombre de femmes vont chez le gynécologue et ne disent pas qu'elles sont séropositives, parce qu'elles n'ont pas envie d'en parler. Beaucoup de gynécologues prescrivent un THS, en ignorant le statut virologique et le dosage de cholestérol des femmes. Il faut absolument que les femmes soient conscientes des effets négatifs liés à un traitement de la ménopause inapproprié. Il me paraît indispensable de former les collègues, ainsi que de mettre en place des études pour mieux évaluer les risques liés à la ménopause. □



Place des troubles hormonaux dans les dysfonctionnements sexuels

Francis Lallemand, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Avant l'ère des trithérapies, il y avait peu de données sur les troubles sexuels chez les patients séropositifs, mais les résultats concordaient : selon les études, 20 à 60 % des personnes se plaignaient de troubles de la libido et de l'érection, troubles plus marqués avec la dégradation de l'état clinique et du bilan immunitaire. Depuis l'arrivée des HAART, les troubles sexuels perdurent, mais leurs origines demeurent confuses.

Revue de la littérature

Le premier article mettant directement en cause les multi-thérapies antirétrovirales (HAART) dans les dysfonctions sexuelles est publié dans le Lancet en 1999 (Lancet 1999;353:810-11). Il rapporte les cas de 14 personnes séropositives qui viennent de débuter un traitement par inhibiteur de protéase (indinavir, Crixivan) et se plaignent de troubles de l'érection. Des prélèvements sont effectués pour vérifier leurs taux hormonaux. Globalement, les taux de prolactine, de testostérone, de FSH et de LH sont normaux. Cinq patients sur 14 ont une légère augmentation du 17-beta-estradiol. L'explication proposée est que l'indinavir interfère au niveau du cytochrome P450 et donc induit un taux un peu plus élevé d'estradiol. Mais l'estradiol n'est pas considéré par les auteurs de l'étude comme responsable des troubles décrits.

Une autre étude publiée en 2004 (Int J STD AIDS, 2004 Apr ; 15(4):234-7) porte sur 73 hommes homosexuels séropositifs et 100 personnes contrôles, séronégatives. La fréquence des troubles de la libido et des troubles de l'érection est de 2 % et 10 % chez les contrôles, versus 26 % chez les séropositifs sans traitement, et 48 % et 25 % chez les personnes traitées. Chez ces dernières uniquement, les dosages hormonaux montrent une augmentation du 17-beta-estradiol, la testostérone étant dans les limites de la normale.

Une étude publiée en 2002 (AIDS 2002, Jun 14 ; 16(9):1294-5) et incluant peu de patients note une augmentation du 17-beta estradiol et de la testostérone chez des patients traités, par comparaison avec des patients non traités. Cela suggère que le traitement a une influence sur le taux de testostérone, peut-être par le biais de l'amélioration de l'état général et du bilan immunitaire, et sur le taux de 17-beta-estradiol, par une interférence au niveau de la synthèse et de l'élimination hormonale. Cette étude ne montre pas de corrélation entre les troubles sexuels et les profils hormonaux.

Une autre étude publiée en 2000 (AIDS Care 2000, Jun ; 12(3):279-86) révèle des taux hormonaux normaux chez 16 patients se plaignant de troubles de la libido ou de l'érection. Parmi ces 16 patients, 10 reçoivent de la testostérone sans dosage préalable. Sur ces 10 patients, un seul ressent une amélioration isolée de la libido (pas d'amélioration des troubles de l'érection).

Une étude parue en 1998 (Int J STD AIDS, 1998 Nov ; 9(11):672-6) montre que, sur 54 patients séropositifs, la testostérone est considérée comme normale chez 37, basse chez 12 avec une modeste corrélation entre le taux de testostérone et les scores de satisfaction globale (mesurée par le questionnaire DSFI). 82 % des patients ayant des taux anormaux de testostérone sont au stade symptomatique ou SIDA : les problèmes hormonaux sont probablement plus fréquents et les troubles plus sévères chez les personnes plus avancées dans la maladie.

Une étude publiée en 2002 (JAIDS 2002, Nov ; 31(3):322-6), prospective et assez importante (189 patients), est basée sur des interrogatoires et des dosages hormonaux. La prévalence globale des dysfonctions sexuelles y est plutôt moins importante que dans d'autres travaux : autour de 20 %, avec une différence significative entre les personnes traitées et les personnes non traitées. Les concentrations hormonales sont normales et comparables chez les patients ayant ou n'ayant pas de dysfonction sexuelle.

Lors de la CROI 2005, une étude de cohorte prospective (Crum N, et al. CROI 1005), basée sur des questionnaires et des dosages de testostérone, inclut 65 patients d'un âge médian de 39 ans, présentant une faible immunodépression à 460 CD4. 60 % d'entre eux sont traités par HAART. 26 % des 65 patients rapportent des troubles de l'érection, 12 % présentent un hypogonadisme, 36 % sont dépressifs. En analyse multivariée, on trouve une corrélation entre la dysfonction érectile et l'âge, l'ancienneté de l'infection par le VIH, les antécédents de traitement par inhibiteurs de protéase, la durée du traitement, l'existence d'une lipodystrophie, mais pas directement avec un dosage hormonal.

Autre étude présentée à la CROI 2005 et portant sur 99 hommes (Wunder D, et al. Abstract 876-CROI, 2005, Boston), ayant des CD4 élevés à l'inclusion. Des dosages hormonaux sont réalisés avant l'initiation d'un traitement HAART et deux ans plus tard. La testostérone libre est basse chez 69 patients sur 99, ce qui est beaucoup, avec des taux de LH normaux dans 48 % des cas et bas dans 43 %, des taux de FSH normaux dans 84 % des cas et bas dans 12 % des cas. Après deux ans de traitement, il n'y a pas de modification significative de la testostérone ni de la FSH, alors que la LH est élevée chez tous les patients... Parmi les 69 patients, 11 ont développé une lipodystrophie. En analyse multivariée,

les auteurs de l'étude retrouvent une corrélation uniquement entre l'apparition de la lipoatrophie et l'élévation du taux de LH.

Bref ! Tout cela est globalement confus : les données sont contradictoires sur la prévalence de l'hypogonadisme avéré. Sur le plan clinique, les symptômes sont assez subjectifs : les signes cliniques de l'hypogonadisme sont la fatigue, une perte musculaire, des syndromes dépressifs, une baisse de la libido, éventuellement des problèmes de dépilation... Une partie de ces symptômes est donc difficile à étiqueter.

Prendre de la testostérone ?

Que peut apporter la supplémentation en testostérone chez des personnes séropositives ayant des taux de testostérone bas, et des examens biologiques confirmant l'hypogonadisme ?

Un premier élément de réponse se trouve dans une étude publiée en 1995 (Gen Hosp Psychiatry. 1995 Jan ; 17(1):37-42) et portant sur 72 hommes séropositifs. Après 8 semaines de traitement par testostérone, les auteurs considèrent que 85 % des patients sont répondeurs en termes de dysfonction sexuelle, plus sur la libido que sur l'érection, et 64 % sur le plan de l'amélioration des symptômes de dépression. La même équipe mène une étude contre placebo (Arch Gen Psychiatry. 2000 Feb ; 57(2):141-7; discussion 155-6) sur 64 patients présentant des troubles de la libido, une humeur dépressive, un manque d'énergie, une déplétion musculaire, qui ont été répartis en deux groupes : l'un traité par la testostérone, l'autre recevant un placebo. On note une amélioration significative en termes de libido, d'amélioration de la masse musculaire et de l'humeur dans le groupe traité par testostérone, par rapport au placebo, alors qu'il n'y a pas de différence pour les troubles de l'érection.

La prévalence des dysfonctions sexuelles est élevée, tout le monde en a conscience. Evidemment, il est nécessaire de dépister les dysfonctionnements sexuels et d'essayer de trouver la ou les cause(s). L'hypogonadisme explique sans doute pour partie l'apparition de ces troubles sexuels chez une minorité de personnes. Pour les personnes ayant un bon état général et une immunité relativement préservée, c'est vraisemblablement une cause peu fréquente.

Il est possible d'améliorer certains troubles par hormonothérapie de substitution chez des patients présentant un taux de testostérone bas et des symptômes cliniques d'hypogonadisme. Mais que faut-il faire si le taux de testostérone est bas sans symptômes cliniques ou, à l'inverse, en cas de symptômes cliniques avec une testostérone normale ? Rien n'est codifié. Il faut sans doute limiter le traitement aux indications avérées en raison des effets secondaires possibles des injections de testostérone. L'efficacité du traitement par testostérone est inconstante et n'améliore pas toujours tous les paramètres de l'hypogonadisme. La durée du traitement n'est pas non plus établie. Il demeure de nombreuses questions auxquelles nous n'avons pas de réponse.

Conclusion

Les troubles sexuels sont une réalité. Les patients nous l'ont appris, les associations le savent, les soignants en ont pris conscience. A l'ère des HAART, les dysfonctions hormonales sont probablement une cause minoritaire de troubles sexuels, par rapport au retentissement psychique de l'infection par le VIH et aux effets – directs ou indirects – des antirétroviraux. Il est important que les médecins et les patients puissent aborder le sujet en consultation, et qu'un recours à d'autres intervenants soit organisé si nécessaire. C'est le premier pas vers un diagnostic et la mise en place d'un traitement adapté. □

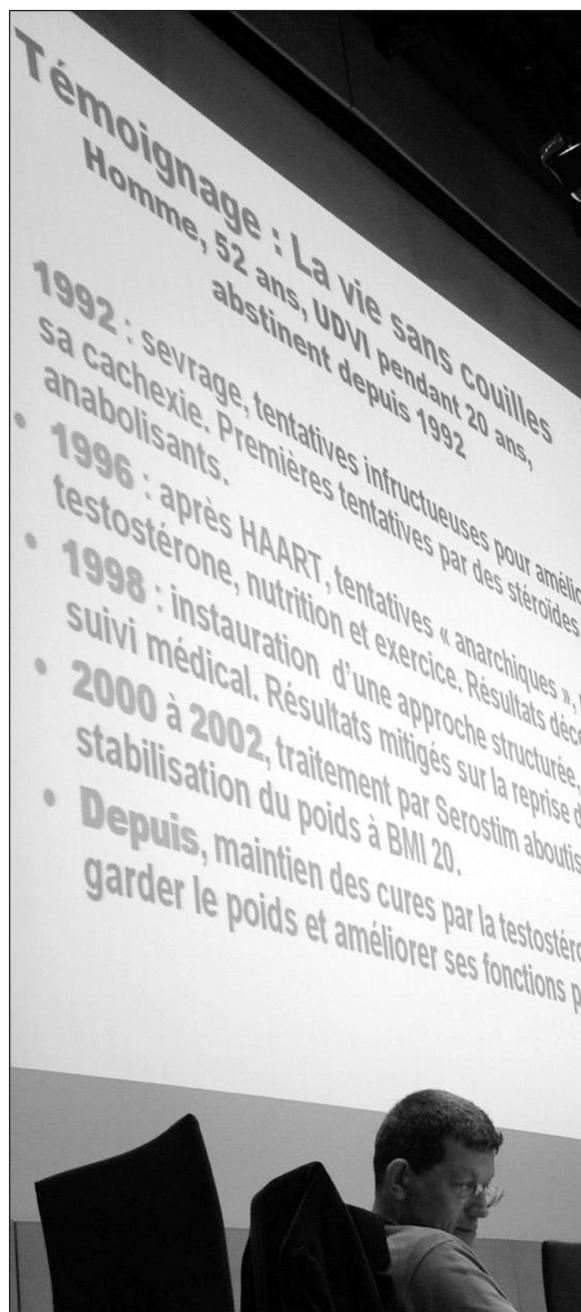


Table ronde « troubles hormonaux »

Modération : Bernard Cardon (médecin généraliste, Paris), Marianne L'Hénaff (TRT-5, Arcat), Marek Korzec (TRT-5, Actions Traitements)

Avec la participation de : Bruno Fève (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre), Isabelle Heard (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris), Francis Lallemand (Hôpital Saint-Antoine, Paris).

Marek Korzec, TRT-5, Actions Traitements

La supplémentation en testostérone a très mauvaise réputation en France. On dit qu'elle provoque des élargissements de la prostate et un risque cardiaque, via l'augmentation des triglycérides. Or les données de la littérature ne vont pas complètement dans ce sens. Il semble qu'une correction de l'hypogonadisme n'ait pas ces effets, parce qu'elle provoque dans le même temps une levée de la résistance à l'insuline ainsi que des conséquences anaboliques. C'est pourquoi un certain nombre de praticiens anglo-saxons ont recours à cette supplémentation, bien plus facilement qu'en France. En témoignent les nombreux articles publiés sur ce thème dans la presse anglo-saxonne à destination des séropositifs. En outre, je pense que c'est davantage au plan neuropsychologique que l'on peut au mieux évaluer le caractère bénéfique ou non de l'utilisation de testostérone, comme le montre le cas que je vais vous présenter.

Il s'agit d'un homme de 52 ans qui a été usager de drogue par voie veineuse pendant 20 ans mais est strictement abstinente depuis 1992. En 1992, il est extrêmement dénaturé et maigre. Son indice de masse corporelle (IMC) est inférieur à 16 ! Il pense alors que l'amélioration de sa qualité de vie passe par une renutrition et prend des compléments alimentaires. Mais 6 mois après le sevrage, l'infection par le VIH se manifeste : il perd 600 CD4 en un an, et subit ce qui ressemble à une primo-infection hépatique ou à une récurrence de varicelle. Il perd à nouveau beaucoup de poids. Le médecin généraliste essaie d'infléchir cet amaigrissement à l'aide d'un premier stéroïde anabolisant. Après sa mise sous trithérapie en 1996, il peine à retrouver du poids – son IMC se maintient à 19 – malgré d'immenses efforts, alors que son état de santé s'améliore, avec une reconstitution immunitaire. Il reçoit une prescription de testostérone 250 mg par voie musculaire toutes les 3 semaines, mais son poids n'augmente pas. Ce n'est que suite à la prise de Serostim (hormone de croissance, à 6 mg par jour pendant 6 mois) que son IMC se stabilise autour de 20. Depuis qu'il a repris le traitement par testostérone, il ressent un bénéfice au plan de la stabilité d'humeur, avec une diminution de l'irritabilité ; en revanche, l'effet sur la fonction sexuelle lui semble faible. Des études qui ont comparé l'action de la carnitine, de la L-acétyl-carnitine avec celle de la testostérone, ont confirmé ce constat : tandis que l'effet de la testostérone sur le retour de l'érection matinale est faible, l'efficacité des deux autres produits apparaît assez appréciable.

Marianne L'Hénaff, TRT-5, Arcat

Mr Cardon, que faites-vous quand un patient se plaint de dysfonctionnement sexuel ?

Bernard Cardon (généraliste, Paris)

J'effectue un dosage de la testostérone libre. En cas de déficit avéré chez des hommes d'un certain âge, je prescris un dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) pour le cancer de la prostate. On a tendance à oublier ce facteur, alors qu'il est important. On peut ensuite prescrire du Viagra (sildénafil), qui ne règle pas forcément le problème de libido, mais peut permettre de débloquer des situations d'angoisse : il y a en général une grande part psychologique dans les troubles de la sexualité. Etre impuissant n'est pas nécessairement un problème physique – il peut être psychologique – et un médicamenteux des troubles de l'érection peut aider les personnes en leur donnant le sentiment que leur sexualité fonctionne encore. Attention cependant aux interactions : combiné avec le ritonavir (Norvir), les effets du Viagra sont prolongés.

Marianne L'Hénaff

Que pensez-vous des autres traitements de l'érection ?

Bernard Cardon

Tout d'abord, le recours au sexologue ne doit pas être négligé : il peut être valablement considéré comme un mode de traitement. On trouve aussi des hormones mâles en crème, mais elles sont plus compliquées à utiliser. Le Cialis (tadalafil) et le Lévitra (vardénafil) ont des effets comparables au Viagra.

Bruno Fève, Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

Je tiens à préciser qu'en pratique, il vaut mieux tester non pas la testostérone libre mais la testostérone totale ou biodisponible. Car, si la méthode de référence pour la testostérone libre est parfaitement validée, les kits utilisés pour la tester à l'hôpital ou en ville ne le sont pas : ils sous-estiment la valeur de la testostérone libre. Cela conduit à surestimer la population de personnes en hypogonadisme. En outre, un seul dosage de testostérone est insuffisant car c'est une hormone fluctuante – la LH qui contrôle la testostérone est sécrétée de manière pulsatile. Chez un homme ayant une fonction gonadique normale, elle oscille entre 3 et 9 ng/mL. Il faut donc confirmer le premier résultat obtenu par plusieurs dosages de la testostérone totale, et éventuellement, de la testostérone biodisponible. Une remarque : la testostérone la plus utilisée actuellement est l'Androtardyl en injection intramusculaire, mais une nouvelle forme injectable devrait être bientôt mise sur le marché – elle serait plus stable et permettrait d'espacer les injections à raison de 3 ou 4 par an.

René-Paul Leraton, Sida Info Service

Les pilules magiques ne fonctionnent pas sur le désir. S'il n'y a pas de désir, elles n'auront aucun effet. De plus, la prise de

ces pilules peut donner le sentiment qu'un compte à rebours est entamé, ce qui met une forte pression psychologique sur les patients et est source d'échec. Mes patients me disent que la durée d'efficacité du tadalafil (Cialis) est plus grande, ce qui diminue la crainte d'en voir disparaître les effets.

Dominique Blanc, TRT-5, AIDES

Beaucoup de femmes se plaignent de troubles de règles, de sécheresse vaginale et de difficultés dans les rapports, problèmes psychologiques mis à part. Que peut-on leur proposer pour qu'elles retrouvent un agrément sexuel et une fonction sexuelle plus satisfaisante ?

Isabelle Heard, Hôpital Georges Pompidou (Paris)

La carence d'information sur le retentissement hormonal de l'infection par le VIH est totale. A ma connaissance, aucune étude n'existe sur ce thème. Il paraît cependant évident que les traitements antirétroviraux ont un retentissement sur l'axe hypothalamo-ovarien. Nous n'arrivons malheureusement pas à ce que des études se mettent en place pour répondre à cette question. La moindre stimulation des ovaires s'accompagnant souvent d'une sécheresse des muqueuses, je ne vois pour ma part aucune objection à ce qu'on prescrive des traitements locaux, de la Colpotrophine (promestriène) par exemple. De toute façon, c'est ainsi que la ménopause va être traitée aujourd'hui, puisque les traitements hormonaux sont mis de côté à cause de leur dangerosité potentielle.

Une personne dans la salle

J'ai trouvé la fin de l'intervention de Francis Lallemand très pertinente : il est difficile de séparer les effets psychologiques des effets chimiques lorsqu'on évoque les troubles de l'érection. Marek Korzek nous a dit qu'il existait un produit donnant de meilleurs résultats sur l'érection matinale que la testostérone. Or, comme l'érection matinale n'est pas forcément liée au désir et à la libido, je me demandais dans quelle mesure il était possible d'extrapoler de son fonctionnement quoi que ce soit au sujet de l'érection classique ?

Francis Lallemand

Le maintien de l'érection matinale – même si elle ne vient pas tous les jours – constitue un moyen de vérifier que les causes des difficultés sexuelles sont d'origine essentiellement psychiques. Quand les érections nocturnes et matinales disparaissent totalement, on est beaucoup plus enclin à envisager un dysfonctionnement hormonal, vasculaire ou nerveux. Toutefois, je pense que la majorité des troubles sexuels chez les personnes séropositives est liée à des causes psychiques et au traitement. À des causes psychiques, parce que le VIH a des répercussions sur l'individu et les représentations qu'il a de lui-même et de sa sexualité ; aux traitements car, même s'ils n'agissent pas directement sur la sexualité, ils le font indirectement, par le biais des effets indésirables, et en rappelant sans cesse aux patients leur infection.

Une personne dans la salle

Bernard Cardon a dit du Viagra qu'il permettait de remonter le moral ! Je pense toutefois qu'il est contre-indiqué en association avec certaines multithérapies : la combinaison est parfois risquée. Restons donc prudent vis-à-vis de ce produit.

Bernard Cardon

C'est tout à fait exact, même si le Viagra peut être prescrit à faibles doses.

Xavier Rey-Coquais, Arcat

Marek Korzek a signalé que la testostérone n'avait pas seulement un effet sur la fonction sexuelle, mais aussi sur l'insulinorésistance. Pour l'avoir moi-même testée, j'ai constaté que c'était assez spectaculaire. Mais je ne suis pas un essai thérapeutique à moi tout seul ! Est-ce que des personnes pourraient développer ce point ?

Bruno Fève

Une bonne balance androgénique est nécessaire pour avoir une bonne sensibilité à l'insuline. Par exemple, des hommes qui présentent une déficience hypophysaire – et qui ont de ce fait un déficit en androgènes – ont souvent des anomalies de répartition des graisses. Or tout cela contribue à créer des situations de résistance à l'insuline. A l'inverse, on sait que des personnes surdosées en testostérone ont également une résistance à l'insuline. Ce sont des situations qu'on peut reproduire chez l'animal : un rat mâle castré développe une résistance à l'insuline. Si on lui redonne des doses physiologiques de testostérone, il va rétablir une sensibilité normale à l'insuline. En revanche, si on lui donne des doses supraphysiologiques, il va revenir à une situation de résistance. C'est donc une question de juste équilibre dans la balance androgénique. Cette remarque est valable pour les femmes, dont la balance estroprogestative doit rester équilibrée pour assurer une sensibilité à l'insuline normale.

Maxime Journiac, TRT-5, Sida Info Service

Sur une des diapos, vous avez écrit qu'il y avait une baisse de la morbidité chez les femmes ménopausées. Je trouve cela étrange compte tenu du fait que les femmes rencontrent un ensemble de complications après la ménopause. Pouvez-vous m'expliquer cela ? Par ailleurs, j'aimerais qu'on parle de la fatigue, qui est un symptôme vague, dont énormément de personnes séropositives se plaignent. Cette fatigue pourrait-elle être liée à des troubles thyroïdiens, à l'hypogonadisme ?

Marek Korzek

L'hypogonadisme a pour symptômes une grande fatigue, un manque de motivation, une dépression, un amaigrissement. Corriger un hypogonadisme a donc un grand impact sur le plan de la fatigue. Je souhaite me joindre à la question qui vient d'être posée à Isabelle Heard. Je croyais naïvement que les antirétroviraux faisaient baisser le niveau des hormones à visée contraceptive. Le traitement VIH épargne-t-il les hormones endogènes ? Pourquoi ne pourrait-on pas s'attendre à ce que l'impact soit bien supérieur à ce qu'on a tendance à dire ? Pourquoi n'y a-t-il pas de voie thérapeutique ?

Isabelle Heard

Oui, c'est un problème fondamental. Cela fait dix ans qu'on en parle, mais il ne se passe rien. On ne donne pas la pilule aux femmes séropositives alors qu'elles en ont besoin. Ce sujet n'est pas à la mode, il n'intéresse personne. Mais vous êtes là pour que les choses bougent. □



CANCERS

Modérateurs :

Jean-Philippe Spano, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) et Hôpital Jean Verdier (Bondy) et Maxime Journiac, Sida Info Service, TRT-5

Épidémiologie des cancers chez les patients infectés par le VIH

Dominique Costagliola, Inserm U270 (Paris)

Les personnes infectées par le VIH ont un risque augmenté de développer un cancer par rapport à la population générale. Si les traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) ont permis de fortement réduire l'incidence des cancers classant SIDA, les cancers non classant représentent la première cause de mortalité chez les patients en succès immuno-virologique.

Les cancers classant SIDA

Les données les plus pertinentes concernant la fréquence des cancers chez les patients séropositifs sont issues de la base de données hospitalière française (FHDH – ANRS CO 04). Cette base, créée en 1992, inclut les données de patients suivis dans une centaine de services, et couvre donc environ la moitié des personnes suivies à l'hôpital en France. Les principales qualités de la FHDH sont sa taille – suffisante pour permettre d'étudier les différents types de cancers – et sa représentativité – si l'on compare avec les données de Vespa, la population de la FHDH est représentative de l'ensemble des patients infectés par le VIH.

La maladie de Kaposi

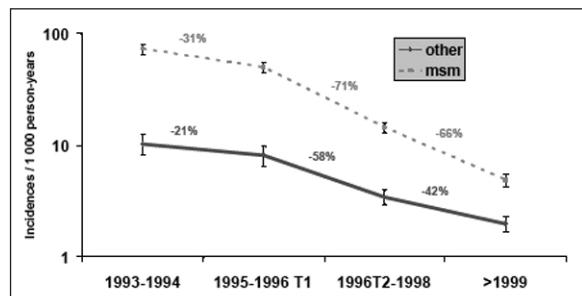
Une étude présentée à la CROI 2005 (Grabar S., CROI 2005, Abs. 903) a analysé l'évolution de l'incidence du sarcome de Kaposi sur 4 périodes :

- 1993-1994 : période d'utilisation des monothérapies ;
- 1995-1996 (1^{er} trimestre) : période d'utilisation des bithérapies ;
- 1996 (2^e trimestre) – 1998 : première période d'utilisation des trithérapies ;
- à partir de 1999 : phase plus récente.

L'étude portait sur 1634 cas de sarcomes de la base FHDH. Quelle évolution constate-t-on entre les différentes périodes ? L'incidence du Kaposi décroît fortement entre la 1^{ère} période et la 2^{ème} période : - 21 %. Cette baisse s'accentue encore avec l'arrivée des trithérapies en 1996, et se poursuit dans la phase la plus récente : on passe d'une incidence de 32 pour mille en 1993 à 3 pour mille en 1999.

Dans la population homosexuelle, plus souvent infectée par le virus HHV8, la baisse est encore plus spectaculaire.

Par ailleurs, d'après cette étude, l'effet protecteur des trithérapies est identique, que celles-ci comportent un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique. Le taux de CD4 au moment du diagnostic a aussi évolué : il est passé d'une moyenne de 24/mL en 1993 à 134/mL après 1999.



Evolution de l'incidence du sarcome de Kaposi de 1993 à 1999. Données FHDH (Grabar S., CROI 2005, Abs. 903).

Lymphomes cérébraux, lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin

L'incidence des lymphomes cérébraux primaires (LCP) a beaucoup chuté à partir de 1996 ; elle est actuellement extrêmement faible.

La baisse d'incidence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) a été encore plus importante que celle des LCP. Cependant, comme la fréquence des LNH était très élevée dans les années 1993-1994, il demeure encore aujourd'hui un nombre non négligeable de nouveaux cas de LNH (voir à ce sujet la présentation de François Boué p. 30) : le LNH est actuellement une cause fréquente de décès SIDA.

La maladie de Hodgkin n'est pas un cancer classant SIDA selon les définitions en vigueur. Des définitions qui sont

discutables, car il est désormais avéré que la fréquence de la maladie de Hodgkin augmente avec l'importance de l'immunodépression. L'incidence de cette maladie, relativement faible, est demeurée stable entre 1993 et 2003.

Les cancers non classant SIDA

L'incidence des cancers non classant SIDA est, de manière générale, plus faible chez les femmes que chez les hommes. Cela est valable dans la population des patients VIH comme dans la population générale.

Si l'on observe l'évolution de l'incidence des cancers non classant de 1992 à nos jours, les données sont beaucoup plus subtiles que pour les cancers classant SIDA :

- d'abord, on n'observe pas du tout la même baisse que pour les cancers classant SIDA ;
- ensuite, on constate même, depuis quelques années, une tendance à l'augmentation de ces cancers. Cela demande bien sûr à être confirmé.

Regardons plus en détail les données de la base FHDH afin, notamment, d'évaluer l'influence de l'arrivée des HAART.

Observations en fonction du sexe

- Pour les hommes, dans la période pré-HAART, on recense 226 cas de cancers non classant. Pour comparer avec la population générale, on doit calculer le nombre de cas « attendus » en population générale, avec des caractéristiques démographiques comparables ; ce nombre est de 97. Le risque relatif (RR) est donc de 2,4⁽¹⁾. Dans la période suivant l'arrivée des HAART, ce même calcul donne un risque relatif de 2. La différence entre les deux périodes n'est pas significative.
- Chez les femmes, les chiffres de cancers sont beaucoup plus bas que chez les hommes, ce qui ne permet pas de faire les mêmes calculs. Nous y reviendrons.

Observations en fonction du groupe de transmission

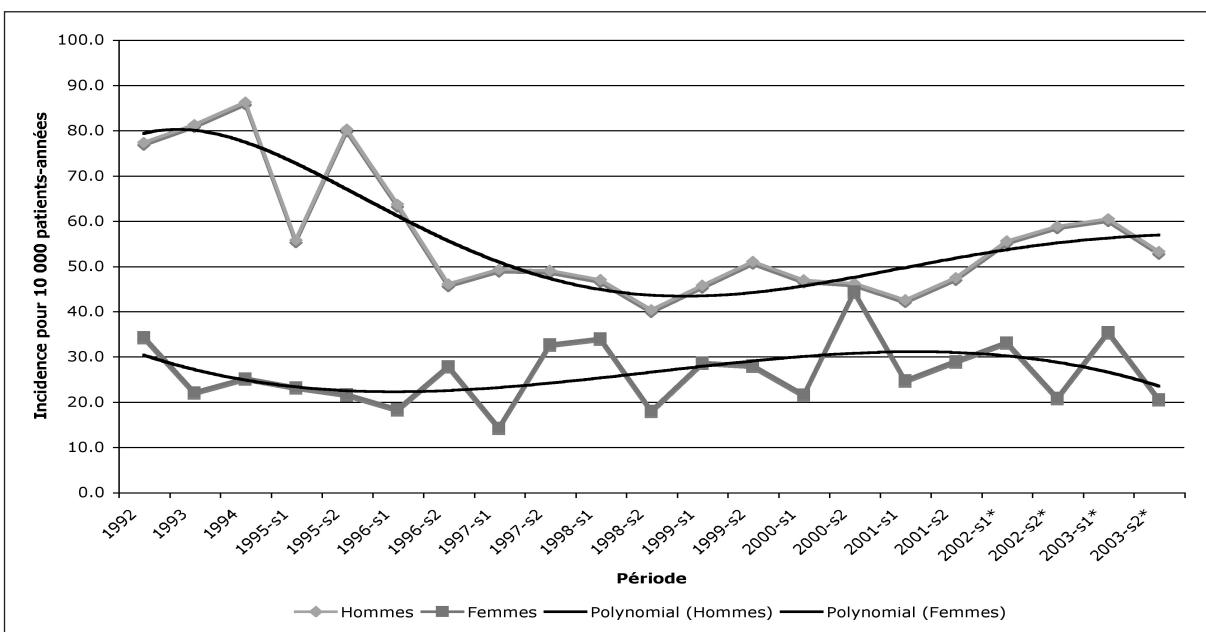
• Chez les homosexuels masculins, le risque de maladie de Hodgkin est beaucoup plus augmenté que dans la population générale dans la période pré-HAART, et augmente encore avec l'arrivée des HAART. Les données disponibles regroupent sous un même item tous les cancers de la zone colon-rectum-anus ; on ne connaît donc pas l'incidence propre au cancer anal dans les périodes pré- et post-HAART. En ce qui concerne les cancers de la zone colon-rectum-anus : le risque est augmenté chez les homosexuels par rapport à la population générale, mais il n'y a pas de différence significative entre les périodes pré- et post-HAART (RR = 2,59 et 1,74 respectivement). Les cancers du poumon, en nombre faible, suivent la même tendance que les cancers colon-rectum-anus.

• Chez les hommes toxicomanes, le risque global de développer un cancer est 3 fois plus élevé qu'en population générale. Le risque relatif de maladie de Hodgkin est très important, et augmente, comme chez les homosexuels, entre les périodes pré- et post-HAART (RR = 18,99 et 29,49 respectivement). Le risque de cancer du poumon est plus augmenté qu'en population générale (RR = 3,19 et 4,70) et que chez les homosexuels. On ne note en revanche pas d'augmentation de la fréquence des cancers de la zone colon-rectum-anus.

• Chez les hommes hétérosexuels, le risque global de cancer est 2 fois plus élevé qu'en population générale. Il est toujours fortement augmenté pour les maladies de Hodgkin (RR pré-HAART = 28,57 : RR post-HAART = 15,27), mais pas pour les cancers colon-rectum-anus. On note une tendance à l'augmentation du risque de cancer du poumon dans la période post-HAART, mais les chiffres ne sont pas significatifs.

Les chiffres de cancers chez les femmes sont faibles, mais montrent que :

- le risque de maladie de Hodgkin est très augmenté par rapport à la population générale dans les deux périodes (RR = 9,62 dans la période pré-HAART et 14,29 dans la période post-HAART) ;



Incidence des cancers non classant SIDA par sexe dans la FHDH.

- le risque de cancer du poumon est nettement augmenté dans la période post-HAART (RR = 6,59 contre 1,08 avant les HAART) ;
- on trouve une baisse du risque de cancer du sein par rapport à la population générale, un résultat trompeur qui vient probablement d'une insuffisance de déclaration de ce cancer dans la base.

En résumé, le risque global de cancer non classant SIDA est plus augmenté chez les patients séropositifs qu'en population générale et est resté stable entre les périodes précédent et suivant l'arrivée des HAART. Plus spécifiquement, l'incidence des cancers du poumon chez les hommes et l'incidence de la maladie de Hodgkin chez les hommes et chez les femmes ont augmenté entre les deux périodes.

Comparaisons internationales

Il est intéressant de comparer ces données françaises avec des données issues d'autres pays.

Cohorte américaine (Patel P, CROI 2004, Abs. 81)
Les données de la cohorte américaine HOPS (HIV OutPatient Study) montrent une baisse de l'incidence des sarcomes de Kaposi, des cancers du col de l'utérus – mais curieusement pas des lymphomes non hodgkiniens – à partir de 1996.

En ce qui concerne les cancers non classant SIDA : il est noté un risque augmenté pour le cancer du poumon, pour la maladie de Hodgkin, pour le cancer ano-rectal, ainsi que pour le mélanome, chez les patients séropositifs par rapport à la population générale.

Cela plaide fortement en faveur de la solidité des résultats issus de la base FHDH.

Aucune différence d'incidence avec la population générale n'est observée pour les autres cancers.

Cohorte suisse (J Natl Cancer Inst 2005 ; 97:425-32)

Les observations suisses sont particulièrement précises – les cancers sont recensés sur tout le territoire, le recouplement des données est très pointu... – et permettent de distinguer les patients sous traitement des patients sans traitement.

Pour les cancers classant SIDA : ils trouvent la même diminution qu'aux Etats-Unis entre les deux périodes (avant et après l'arrivée des HAART) pour le sarcome de Kaposi, le LNH et le cancer du col de l'utérus.

Pour les autres types de cancers : le risque de maladie de Hodgkin est plus élevé chez les patients séropositifs qu'en population générale, et ce risque augmente encore après l'arrivée des HAART. Ces résultats confirment donc les données issues de la FHDH.

Cette cohorte met également en évidence une augmentation des cancers du foie, des poumons, des lèvres, de la cavité buccale et de l'oropharynx (observés uniquement chez les fumeurs), ainsi que de la peau (mais pas les mélanomes) chez les patients séropositifs par rapport à la population générale. Cette augmentation perdure à l'époque des HAART. Le risque relatif global de cancer est de 2,6 dans la période pré-HAART, et de 3,1 dans la période post-HAART.

Les observations par groupe de transmission confirment les observations issues de la FHDH : risque accru des cancers de l'anus chez les homosexuels, sur-risque de cancers du foie et du poumon chez les toxicomanes.

Le cancer : une cause importante de décès chez les patients VIH (données de l'enquête Mortalité 2000)

Le cancer est responsable de 28 % des décès des personnes infectées par le VIH.

Un peu plus de la moitié de ces décès sont dus à des cancers classant SIDA (lymphomes non hodgkiniens et sarcomes de Kaposi majoritairement).

Les cancers non classant SIDA les plus meurtriers sont les cancers respiratoires, notamment les cancers du poumon, les hépato-carcinomes et les maladies de Hodgkin. Les décès par tumeur solide interviennent chez des patients dont la situation immuno-virologique est généralement bonne. D'ailleurs, chez les patients en succès immuno-virologique, la cause prédominante de décès est précisément le cancer non classant.

Conclusion

Les cancers étaient responsables de 28 % des décès chez les patients séropositifs en 2000.

Même si les HAART ont permis de fortement réduire l'incidence des cancers classant SIDA, cette dernière demeure plus élevée chez les patients séropositifs par rapport à la population générale.

Les patients séropositifs ont également un risque augmenté de développer un cancer non classant SIDA. Les cancers les plus fréquents sont les cancers du poumon, la maladie de Hodgkin, et les cancers anaux chez les homosexuels masculins. Les cancers du poumon, du foie, et les maladies de Hodgkin sont responsables des taux de mortalité les plus élevés.

L'augmentation de l'incidence de la maladie de Hodgkin entre la période pré-HAART et post-HAART évoque l'hypothèse d'un rôle des antirétroviraux et de l'ancienneté de l'infection par le VIH.

Dans ce contexte, il est important de mettre en œuvre des mesures de prévention, de dépistage et des recommandations de prise en charge spécifiques aux différents types de cancers. □

(1) Cela signifie que, à âge comparable, un homme séropositif a 2,4 fois plus de risque d'être atteint de cancer qu'un homme séronégatif.

Cancer anal et VIH

Josée Bourguignon, Hôpital des Diaconesses (Paris)

L'incidence du cancer anal est plus forte chez les personnes infectées par le VIH qu'en population générale. La prévention des infections sexuellement transmissibles, notamment à papillomavirus, et le dépistage des lésions anales sont les deux leviers privilégiés de la lutte contre cette maladie.

Incidence et facteurs de risque du cancer anal

Chez les personnes infectées par le VIH, le cancer anal est relativement rare. Cependant, son incidence a doublé depuis le début de l'épidémie.

Dans la population générale, la fréquence de ce type de cancer est de 1 pour 100 000 habitants. Il représente 1,5 % du total des cancers digestifs et 6 % des cancers colo-rectaux. L'incidence est augmentée de 35 fois chez les homosexuels masculins séronégatifs et de 84 fois chez les homosexuels masculins séropositifs.

Autrefois, le cancer anal était essentiellement féminin, avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme et un diagnostic moyen autour de 65 ans. Actuellement, on a deux pics de fréquence : chez les femmes, et chez les hommes avec un âge de découverte beaucoup plus précoce, aux alentours de 40 ans. Le sex-ratio est toujours « en faveur » des femmes : 1,4 femmes sont touchées pour un homme.

Les facteurs de risque accru sont les infections à papillomavirus (HPV), les partenaires sexuels multiples, les antécédents d'infections sexuellement transmissibles (IST), les rapports anaux, les antécédents de cancers du col de la vulve et du vagin qui multiplient le risque par 5, ainsi que l'immunodépression consécutive à une greffe d'organe solide, qui le multiplie par 10. En cas d'infection par le VIH, de corticothérapie au long cours ou de tabagisme, le risque est multiplié de 2 à 5.

La physiopathologie de ce cancer est liée au papillomavirus humain (famille des virus à verrues) dont il existe de multiples génotypes, environ 120. Certains sont particulièrement oncogènes comme les génotypes 16 et 18. Ces virus sont détectés dans 88 % des cancers de l'anus.

Evolution vers le cancer anal

Au départ, la présence de papillomavirus peut provoquer des condylomes, qui sont des sortes de petites verrues au niveau de l'anus, pouvant dégénérer en différents types de lésions dysplasiques. Ces lésions sont classées en lésions de bas grade (LSIL), c'est-à-dire qu'elles concernent un tiers de la muqueuse, le tiers supérieur, et en lésions de haut grade (HSIL) qui concernent des multiplications

cellulaires anormales sur toute la hauteur de la muqueuse. La séquence de développement du virus HPV au cancer est clairement établie. Elle commence par l'infection par le papillomavirus, l'apparition de condylomes, la survenue de LSIL, puis de HSIL, le développement d'un cancer ne dépassant pas la muqueuse (*in situ*), puis d'un cancer invasif.

L'incidence de l'infection à papillomavirus est très augmentée chez les séropositifs. Elle concerne plus de 70 % d'entre eux alors qu'elle est de 40 % dans la population générale. Le taux de virus est plus élevé, les génotypes sont plus nombreux, les condylomes résistent davantage aux traitements et la récidive est plus fréquente. L'incidence des dysplasies est de la même façon nettement augmentée chez les séropositifs, et l'évolution de celles-ci est également plus rapide. Bien que la question de savoir s'il s'agit d'une co-infection ou d'une maladie opportuniste ne soit pas tranchée, l'infection par un génotype HPV à haut risque et une évolution plus rapide LSIL vers HSIL sont associées à un taux de CD4 généralement plus bas, même en l'absence de pratiques homosexuelles ou anales. Cela pourrait s'expliquer par une diminution de la réponse immune cellulaire contre les onco-protéines du virus HPV.

La mise à disposition des traitements HAART ne semble curieusement pas avoir permis de réduire l'incidence de ces dysplasies. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons, notamment par la prolongation de la durée de vie et la reprise des rapports sexuels à risque.

Diagnostic et traitement

Le diagnostic du cancer anal est assez difficile : ce cancer peut, en effet, se présenter sous des formes multiples que l'on peut confondre avec d'autres affections. Il est typiquement constitué d'une lésion de la muqueuse épidermoïde, c'est-à-dire une lésion intermédiaire entre la peau et les muqueuses glandulaires située à 85 % dans le canal anal et à 15 % sur la marge anale. Il doit être recherché avant toute autre cause de lésions inhabituelles chez les homosexuels séropositifs ou chez les femmes ayant eu des dysplasies du col utérin. Le diagnostic est souvent tardif, en moyenne deux ans après l'apparition des premiers symptômes. L'échographie endo-anale est l'examen complémentaire de référence dans cette pathologie. Elle a donné lieu à une classification spécifique selon la région touchée par le cancer.

Le traitement consiste essentiellement en une radiothérapie. Il est particulièrement efficace et a remplacé l'amputation que l'on pratiquait autrefois. Les complications de la radiothérapie sont fréquentes (inflammation de la peau, de la vessie, du bas rectum), aigues, et parfois tardives. Au-delà de 4 cm et/ou en cas d'atteinte ganglionnaire, une chimiothérapie est associée à la radiothérapie. Lorsque le cancer présente des métastases, le traitement est avant tout une chimiothérapie.

La chirurgie est encore utilisée en première intention pour d'importantes fistules recto-vaginales (avec les autres traitements, les résultats fonctionnels sont mauvais) et, dans un deuxième temps, pour les maladies résiduelles après radiothérapie, les récidives ou en cas de mauvais résultat fonctionnel après un premier traitement (incontinence).

La surveillance de ce cancer doit être systématique et prolongée (tous les 3 à 6 mois), puisque 20 % des patients récidivent après quatre ans.

Le pronostic est lié à la radiosensibilité et à la taille de la tumeur. Lorsque le cancer est *in situ* (localisé à la muqueuse) et la tumeur inférieure à 4 cm, la survie à 5 ans est de presque 100 % et la conservation de la fonctionnalité anale de plus de 90 %. Pour une tumeur de 2 à 5 cm sans ganglion, la survie à 5 ans est de 80 %. Lorsqu'elle est de 5 cm ou touche les organes du voisinage, elle est de 52 %, mais chute avec la présence d'adénopathies et de métastases. L'âge, le sexe ou la présence d'HPV n'influencent pas ce pronostic. En revanche, le pronostic est fonction du taux de CD4 chez les séropositifs. En dessous de 200 CD4, le risque de toxicité des traitements est majoré et la chance de conservation du sphincter est compromise. Le pronostic est donc plus défavorable en cas de forte immunodépression au moment du traitement, mais il est amélioré par les traitements antirétroviraux puisque, au-delà de 500 CD4, le pronostic est identique à celui de la population générale.

Recommandations et perspectives

En conclusion, le cancer anal est à haut risque chez les séropositifs, surtout homosexuels masculins. Les traitements antirétroviraux, s'ils améliorent le pronostic, n'ont pas permis une réduction sensible de l'incidence d'apparition du cancer du canal anal. La meilleure voie est celle de la prévention, tant de l'infection à papillomavirus que des IST en général. Il est nécessaire de surveiller et traiter l'apparition de condylomes. L'arrêt du tabac est recommandé.

Pour tous les séropositifs, le dépistage systématique des stades précurseurs de l'infection est nécessaire par des examens proctologiques réguliers. En particulier, il devrait être bisannuel chez les hommes homosexuels ou chez les femmes en cas de dysplasie du col, annuel lorsque le compte de CD4 est diminué.

Parmi les interventions possibles, on peut envisager :

- le traitement chirurgical des lésions *in situ* ;

- un suivi rapproché des SIL (traitement à définir) ;
- l'utilisation de crèmes immuno-modulatrices (imiquimod, Aldara) ;
- la photothérapie ;
- l'intérêt des cytologies anales restent à préciser.

La vaccination anti-HPV, actuellement à l'étude, donne des résultats prometteurs. Elle pourrait permettre une protection des personnes séropositives vis-à-vis de l'infection à HPV et de l'évolution des lésions vers le cancer. □



Les lymphomes associés au VIH

François Boué, Hôpital Antoine-Béclère (Clamart)

Les lymphomes non hodgkiniens constituent une des premières causes de mortalité SIDA des personnes atteintes par le VIH. Depuis l'arrivée des multithérapies anti-rétrovirales, ces maladies peuvent être prises en charge chez les personnes atteintes par le VIH de la même manière que chez les personnes séronégatives, ce qui contribue à en améliorer le pronostic.

Epidémiologie des lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Les lymphomes non hodgkiniens consistent en une transformation tumorale des lymphocytes (acquisition de nouvelles caractéristiques des cellules leur permettant de proliférer de façon anarchique).

Comme ces maladies surviennent majoritairement vers 60 ans dans la population générale, la plus grande fréquence des LNH observée chez les patients séropositifs – plus jeunes – a très vite suggéré qu'il existait un lien entre le VIH et l'apparition d'un lymphome.

Le risque de développer un lymphome est actuellement environ 200 fois plus élevé pour une personne atteinte par le VIH qu'en population générale.

La situation est différente pour la maladie de Hodgkin (ou lymphome hodgkinien). La maladie de Hodgkin correspond également à une prolifération anarchique de lymphocytes, mais cela n'a été établi que très tardivement. Contrairement au lymphome non hodgkinien, la maladie de Hodgkin touche majoritairement des personnes jeunes – son apparition chez des patients séropositifs jeunes a donc été moins marquante – et son incidence est toujours restée relativement faible chez les personnes atteintes par le VIH. Jusqu'à présent, la survenue de ce type de lymphome n'a jamais été associée au VIH, même si le risque de développer une maladie de Hodgkin est 20 fois plus élevé chez les personnes séropositives qu'en population générale.

Une cause exacte non élucidée

L'incidence des lymphomes non hodgkiniens chez les patients séropositifs est liée à l'immunodépression : plus le taux de CD4 est bas, plus le risque de développer un lymphome est important.

Le mécanisme en cause dans ce phénomène n'a pas encore été complètement élucidé.

- Le virus d'Epstein-Barr (EBV), qui infecte les lymphocytes, n'est retrouvé que dans 50 % des cas de LNH.
- Le VIH peut être mis en cause par deux mécanismes, un mécanisme direct et un mécanisme indirect. Les lymphocytes B sont par nature des cellules dont le génome connaît des mutations en permanence ; ces cellules sont donc particulièrement exposées au risque de transformation tumorale, notamment lorsqu'elles sont activées par un antigène⁽¹⁾.

o Mécanisme direct : le VIH lui-même est directement

responsable de l'activation des lymphocytes B.

o Mécanisme indirect : le VIH est plus généralement responsable de l'activation du système immunitaire dans son ensemble, ce qui se traduit par une production accrue de cytokines⁽²⁾ qui vont elles-mêmes accentuer la stimulation des lymphocytes B.

Par conséquent, le risque d'apparitions de mutations onco-gènes est particulièrement important chez les patients séropositifs. Ces mécanismes expliquent également pourquoi les traitements antirétroviraux efficaces (HAART) ont permis de réduire l'incidence des lymphomes : d'une part, avec ces traitements, l'activation du système immunitaire diminue ; d'autre part, la quantité de virus dans le sang est réduite et les CD4 demeurent plus élevés.

En revanche, l'incidence de la maladie de Hodgkin n'a pas diminué depuis l'arrivée des HAART mais a, au contraire, tendance à augmenter. Les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans l'apparition de la maladie de Hodgkin sont probablement très différents de ceux intervenant dans les LNH, et les HAART n'ont eu aucune influence sur l'évolution de cette maladie. Nous n'avons pas d'explication claire à cette observation.

Amélioration de la survie des patients présentant des LNH

Malgré la baisse de leur incidence avec l'arrivée des HAART, les LNH représentaient en 2000, et sans doute encore maintenant, la première cause de mortalité SIDA des personnes infectées par le VIH.

La survie des patients atteints de lymphomes a néanmoins progressé après l'arrivée des traitements : alors que la médiane de survie après diagnostic était de 6 mois dans la période 1993-94, elle se montait à 21 mois en 1997-98, et augmente actuellement d'année en année.

A quoi est due l'amélioration de la survie des patients séropositifs atteints de lymphomes ?

- La forme des lymphomes a peu varié : avant et après les HAART, ce sont les mêmes maladies, d'ailleurs un peu différentes de celles que l'on observe chez les personnes séronégatives. Chez les personnes infectées par le VIH, la masse tumorale est généralement plus importante et les lymphomes sont plus souvent de localisation abdominale que ganglionnaire (ganglions du cou et des aisselles), ce qui constitue des facteurs de mauvais pronostic. Actuellement,

on voit en revanche beaucoup moins de tumeurs immunoïdystiques, essentiellement observées chez des personnes ayant des CD4 inférieurs à 50.

- Les patients se présentent aujourd’hui avec des CD4 beaucoup plus élevés en moyenne, ils débutent généralement leur lymphome à un stade moins grave de l’infection par le VIH. Cela est sans nul doute positif en termes de survie.

- Ensuite, les traitements antirétroviraux efficaces ont-ils vraiment contribué à l’amélioration de la survie des patients présentant un lymphome ? La seule étude qui apporte des éléments de réponse à cette question est une étude rétrospective américaine qui comparait la survie de patients séropositifs ayant tous reçu la même chimiothérapie, soit dans la période pré-HAART, soit dans la période post-HAART. Le devenir des patients de la période post-HAART, donc prenant des multithérapies antirétrovirales, était meilleur. Pour autant, le bénéfice des traitements antirétroviraux sur le pronostic des lymphomes n’est pas clair ; aux Etats-Unis, des médecins continuent à ne pas prescrire systématiquement de traitement antirétroviral à des personnes séropositives atteintes d’un lymphome.

- Actuellement, on utilise des chimiothérapies anti-cancéreuses beaucoup plus agressives, et donc beaucoup plus efficaces, qu’avant l’arrivée des HAART, car les patients sont généralement moins fragilisés. Lorsque le diagnostic de LNH est posé, il est possible de prescrire à des patients séropositifs des traitements anti-cancéreux « standard » (chimiothérapie CHOP).

- De nouveaux traitements plus efficaces sur les lymphomes ont fait leur apparition : les anticorps monoclonaux (rituximab), qui ciblent directement les cellules cancéreuses. Associés à la chimiothérapie, ces traitements améliorent

nettement la survie des patients séronégatifs. Chez les patients séropositifs, les données sont discordantes. Évaluée par l’ANRS chez des patients séropositifs au VIH, cette combinaison (rituximab + CHOP) a permis l’obtention de plus de 77 % de rémission complète, soit le même taux que chez les patients séronégatifs de plus de 60 ans. Il en est de même pour la survie. Mais ce résultat concerne les lymphomes de « bon pronostic » (faible masse tumorale). Dans le cas des tumeurs développées et chez des personnes possédant des CD4 inférieurs à 50-100, les résultats sont nettement moins bons. Une étude américaine, de faible puissance statistique, a également comparé un traitement par CHOP standard avec un traitement par CHOP + rituximab : non seulement ils n’ont pas observé de bénéfice en termes de survie, mais en plus, il a été rapporté un nombre anormalement élevé de décès par infection bactérienne dans le bras rituximab. L’essai ANRS n’avait pas mis en évidence un tel risque. A l’heure actuelle, cette observation demeure inexpliquée.

En conclusion, les lymphomes restent une cause majeure de mortalité dans le cadre de l’infection par le VIH. Le traitement actuellement proposé est proche de celui prescrit aux personnes séronégatives. Le taux de rémission, de 80 % en moyenne, est d’autant meilleur que la tumeur est petite et que l’immunité du patient est préservée, ce qui plaide en faveur d’un dépistage précoce des lymphomes. □

(1) Une cellule peut être en état quiescent ou activé. Dans la cellule activée, la transcription du génome, en vue d’une prolifération, d’une production de molécules, etc. est intense, alors qu’elle est « au ralenti » dans une cellule quiescente.

(2) Les cytokines (du grec « *kutos* » = cellule et « *kineo* » = stimuler) sont des substances produites par les cellules du système immunitaire qui ont un rôle de messager ou de médiateur par rapport aux autres cellules.

Infection par le VIH et cancers du poumon

Michel Febvre, présentation réalisée en collaboration avec Christos Chouaid (Hôpital Saint-Antoine, Paris)

Les cancers du poumon chez le patient séropositif ne sont pas des cancers classant SIDA. Dès 1990, on remarquait des cas isolés de cancers du poumon chez les personnes séropositives.

À partir de 1996, année d’arrivée des HAART, le risque de cancer du poumon chez les patients séropositifs atteint, selon les études, un niveau 1 à 6,5 fois plus élevé que celui observé dans la population générale.

Lorsque l’on compare les périodes avant et après 1996, le risque de cancer des poumons s’accroît chez les personnes séropositives. On attribue cet accroissement au fait que les patients traités par HAART vivent plus longtemps depuis 1996 et ont donc désormais le temps de « faire un cancer ».

Le tabac : premier facteur explicatif

Quels sont les facteurs explicatifs de ces cancers bronchopulmonaires chez les patients séropositifs ?

- Le tabagisme, de même que dans la population générale,

est de loin la cause la plus importante de cancer du poumon. D’autant que la consommation de tabac chez les personnes séropositives est plus forte et plus fréquente que dans la population générale : 57 % de fumeurs contre 33 % en moyenne. Les données de la littérature ne démontrent pas

une plus grande susceptibilité des patients VIH au tabac. • L'immunodépression des patients n'est pas très importante au moment du diagnostic de ces cancers : les personnes ont en général plus de 250 CD4/mL.

• L'ancienneté de cette immunodépression est peut-être un facteur explicatif plus important. En effet, l'augmentation du nombre de ces cancers est en lien avec l'arrivée des HAART et l'allongement de la durée de vie – et donc de la durée de l'immunodépression – des patients séropositifs.

• L'effet cancérogène du virus du SIDA n'est pas démontré. • Un effet cancérogène des antirétroviraux a été démontré pour certaines molécules dans des études chez l'animal, mais aucune étude ne l'a démontré chez l'homme.

Il est très vraisemblable que ces différents facteurs s'associent pour favoriser l'émergence des cancers broncho-pulmonaires.

Des patients plus jeunes

Les patients séropositifs présentant des cancers du poumon sont majoritairement plus jeunes (moyenne d'âge : 45 ans) que les patients séronégatifs atteints du même cancer (moyenne : 60 à 65 ans). Dans 90 % des cas, les patients séropositifs sont de gros fumeurs. Le mode de transmission du VIH (usage de drogue, rapports sexuels, etc.) n'a pas d'influence sur l'incidence de ces cancers.

Au moment du diagnostic de cancer, le taux de CD4, situé entre 250 et 350 /mL, n'est pas très abaissé. Enfin, il n'y a pas de différence dans les formes cliniques (mêmes symptômes), radiologiques et de stades au moment du diagnostic chez les patients séropositifs par comparaison avec la population non VIH. Les cancers du poumon observés chez les patients séropositifs sont le plus souvent des adénocarcinomes⁽¹⁾, comme dans la population non VIH.

Une évolution peu favorable

L'évolution de ces cancers est plus défavorable chez les patients séropositifs que dans la population générale. La durée de survie est en moyenne de 5 mois chez les personnes séropositives, contre le double pour les patients non VIH, tous stades de cancer confondus. Le taux de survie à un an est de 10 % chez les séropositifs contre 40 % en population non VIH.

Quels sont les facteurs expliquant ce mauvais pronostic spécifique aux patients VIH ?

• Le stade du cancer – c'est-à-dire l'extension du cancer – au moment du diagnostic n'est pas très différent chez les patients VIH par rapport aux patients non VIH. Là n'est donc pas l'explication.

• En revanche, le « *performans status* », qui est un facteur pronostic indépendant permettant une appréciation globale de l'état général du patient, est nettement plus altéré chez les séropositifs. L'altération de l'état général est souvent plus marquée chez les patients atteints par le VIH, et cela se traduit par une évolution moins favorable du cancer, sans qu'on en connaisse clairement les raisons.

• La charge virale et le taux de CD4 n'influencent pas l'évolution du cancer du poumon. La mortalité des patients VIH

est essentiellement due au cancer lui-même, et non à la maladie VIH ou à ses conséquences directes.

Trois stratégies de traitement

La prise en charge des cancers broncho-pulmonaires fait appel à trois stratégies thérapeutiques : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

La solution chirurgicale ne présente pas de difficultés particulières par rapport à l'infection à VIH et reste la solution préférable, lorsqu'elle est possible.

La chimiothérapie est plus délicate chez les patients séropositifs en raison d'interactions médicamenteuses importantes avec les antirétroviraux, d'effets indésirables plus fréquents et plus graves, et notamment d'une toxicité hématologique plus sévère.

La radiothérapie pose aussi des problèmes aux patients VIH en raison d'une toxicité plus fréquente et plus importante sur les muqueuses (notamment de l'œsophage) comparée aux patients non VIH.

Conclusion

Les cancers broncho-pulmonaires sont plus graves chez les patients séropositifs au VIH que dans la population non VIH : ils apparaissent à un âge plus précoce et ont une évolution plus rapide et plus sévère. Le tabac est le premier facteur explicatif de la survenue de ces cancers. En raison d'un tabagisme plus massif et plus fréquent chez les séropositifs que dans la population générale, il est crucial de mettre en place des programmes spécifiques d'aide au sevrage tabagique pour ces patients. □

(1) Adénocarcinome : du grec «aden» (glande) et «karkinos» (crabe). L'adénocarcinome est une tumeur maligne dont la structure évoque celle d'une glande.

Table ronde « cancers »

Modération : Maxime Journiac (TRT-5, Sida Info Service), Jean-Philippe Spano (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris et Hôpital Jean Verdier, Bondy)

Avec la participation de : François Boué (Hôpital Antoine-Béclère, Clamart), Josée Bourguignon (Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris), Michel Febvre (Hôpital Saint-Antoine, Paris), Dominique Costagliola (Inserm U720, Paris)

Maxime Journiac, TRT-5, Sida Info Service

Je vous livre ce témoignage. Karim a 40 ans, est usager de drogues et co-infecté VIH-VHC depuis 20 ans. « Elevé dans la rue », sa polytoxicomanie le conduit souvent en prison. Il est sans domicile fixe. En 1999, il est pris en charge par un dispositif de réduction des risques où un médecin, connu en prison, lui propose un traitement de substitution par Subutex et un traitement antirétroviral. Il a alors 200 CD4. En 2000, Karim se plaint de maux de tête très lancinants et, après beaucoup d'insistance de la part de Karim, les médecins finissent, tardivement et difficilement, par poser le diagnostic d'un lymphome. Avant que sa douleur soit prise en compte, Karim a du faire face à des préjugés auxquels sont confrontés la plupart des usagers de drogues.

Karim a alors près de 700 CD4. Il est traité par un protocole de chimiothérapie et est ensuite déclaré guéri. Karim est néanmoins très éprouvé : amaigri, fatigué et dépressif. Il met plus d'un an à s'en remettre... Il est logé successivement et de façon inconstante par plusieurs associations, où il travaille en guise de paiement de son hébergement. Cette prise en charge sociale, inadaptée à ses difficultés et surtout très inconstante, explique peut-être sa rechute en 2002 dans la drogue et dans la rue. Depuis, il ne donne plus de nouvelles. Monsieur Boué, faut-il s'inquiéter face à une remontée aussi spectaculaire des CD4 ? De manière générale, quels sont les indicateurs objectifs qui doivent attirer l'attention des gens et de leurs médecins ?

François Boué, Hôpital Antoine-Béclère (Clamart)

Les lymphomes sont des tumeurs qui mettent des années à se développer, donc je ne pense pas qu'il y ait un lien entre cette remontée rapide des CD4 et le lymphome. D'ailleurs, ce ne sont pas les mêmes lymphocytes : le traitement antirétroviral entraîne une augmentation des T (CD4), et dans le lymphome, ce sont les lymphocytes B qui prolifèrent anormalement. Ceci étant dit, il vaut mieux, à tout prendre, « faire un lymphome » à 700 CD4 ; cet état d'immunité correct a permis au patient de recevoir 5 cures de chimiothérapie, ce qui n'est pas possible lorsque les CD4 sont très bas. Ce traitement lui a sans doute permis d'atteindre l'état de rémission.

Cependant, comme on le voit, traiter les gens, les mettre en rémission c'est bien... Mais cela ne suffit pas toujours pour les sortir d'affaire.

Younès Mezziane

Madame Bourguignon, vous avez souligné le rôle important du dépistage du cancer ano-rectal. Si cela ne pose pas de

problème lorsqu'on consulte dans un centre spécialisé comme celui des Diaconesses, les choses sont différentes lorsqu'on consulte un proctologue lambda en ville : le dépistage est moins systématique, il ne pense pas toujours au lien lésion – cancer... Bref, il semble qu'il y ait des problèmes de formation et d'information des médecins, et que les données que vous nous avez présentées ne soient pas suffisamment connues.

Josée Bourguignon, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon (Paris)

La proctologie n'est pas enseignée en faculté de médecine, il s'agit d'une petite branche de la gastro-entérologie que l'on apprend essentiellement sur le tas. Il existe très peu de services spécialisés (deux à Paris). De même, il existe très peu de chirurgiens formés aux interventions de proctologie classiques. Nous sommes les premiers à militer pour que la proctologie fasse l'objet d'une formation à part entière. Je souscris à ce que vous dites : il est certain que les gens ont moins de chance d'être dépistés s'ils s'adressent à des médecins non spécialisés... Et il reste beaucoup à faire ! Par exemple, l'analyse histologique qui peut être réalisée à l'occasion d'une intervention chirurgicale est encore parfois négligée par certains médecins. En faisant ces analyses de manière systématique, on dépiste pourtant fréquemment des dysplasies anales chez des personnes opérées pour des simples hémorroïdes ou pour des fissures anales.

Dominique Blanc, TRT-5, AIDES

Madame Bourguignon, je suis contente que vous ayez abordé les problèmes des cancers ano-rectaux chez les femmes. En effet, je pense qu'il existe également un manque d'information quant à la susceptibilité des femmes au développement de ces cancers.

Josée Bourguignon

Il y a pourtant encore plus de femmes atteintes de cancer ano-rectal que d'hommes ! Il faudrait que les gynécologues veillent à envoyer toutes les femmes ayant des dysplasies du col chez le proctologue. Or, ce n'est pas toujours fait.

Geneviève Retornaz (présidente de l'Association de Lutte contre le Sida)

Madame Bourguignon, je reviens sur le diagnostic de cancer ano-rectal. Il me semble un peu trop facile de se baser sur une lésion indurée pour évoquer un cancer... Je suis moi-même des patients qui ont eu plusieurs condylomes brûlés, ce qui laisse des zones cicatricielles... Par ailleurs,

comme ce sont des patients qui ont des rapports sexuels anaux, les biopsies cicatrisent souvent très mal et on se retrouve dans des situations difficiles, qui sont un frein au dépistage, et au diagnostic. Est-ce qu'il existe un examen, par exemple du même type que le frottis du col chez les femmes, qui pourrait éviter les biopsies et faciliter le diagnostic ?

Josée Bourguignon

Même pour des spécialistes qui arrivent, grâce à l'expérience, à faire des diagnostics sur des critères cliniques, certains cas restent difficiles à trancher. Mais il n'existe pas en France de test de cytologie anale. Un test a été évalué dans une seule étude aux Etats-Unis... Il est beaucoup moins spécifique et sensible que ce qui peut être fait au niveau utérin. Au niveau du col, on ne trouve pas la même épaisseur de couche kératinisée et, de manière générale, les cellules du canal anal sont beaucoup plus abîmées que les cellules du col. On a donc un « matériel » anal beaucoup moins fiable. D'ailleurs, on trouve une grande discordance entre les résultats des cytologies anales et l'existence réelle ou pas d'une dysplasie. Donc, pour le moment, seule la clinique, étayée par des biopsies, permet de faire un diagnostic. Il faut bien comprendre que, même lorsqu'on a des biopsies positives avec des dysplasies de haut grade, on n'a pas beaucoup de solutions thérapeutiques à proposer aux patients : actuellement, le seul traitement est la chirurgie. Si le traitement des condylomes est déjà lourd pour les patients, la chirurgie de la maladie de Bowel est encore plus contraignante et plus mal définie : les résections chirurgicales pratiquées doivent impérativement être surveillées de près, car il arrive que les « marges » des résections ne soient pas saines à l'analyse histologique. Il faut donc rester vigilant, même après l'intervention, pour prévenir toute récidive.

Geneviève Retornaz

Je vous fais la même remarque pour les adénopathies. Sans faire de cancer, par définition, le patient VIH a déjà des adé-

nopathies. Ce n'est donc pas un bon indicateur de dépistage pour le cancer anal.

Josée Bourguignon

On ne recherche les adénopathies que dans un second temps, et ce n'est effectivement pas un indicateur que l'on regarde en priorité. Par ailleurs, plus des deux tiers des cancers anaux se situent à l'intérieur de l'anus ; dans ce contexte, les adénopathies se trouvent en rétro- ou péri-rectal, ce qui est plus inhabituel.

Jean-Philippe Spano, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) et Hôpital Jean Verdier (Bondy) Josée, vous avez soulevé deux points importants : la prévention et le dépistage. Aux Etats-Unis, tout nouveau patient découvert comme étant séropositif bénéficie d'un examen qui comprend un frottis du col utérin pour les femmes, et un frottis anal. En fonction des caractéristiques des frottis et du type de dysplasies éventuelles, il en découle ensuite des recommandations en termes de surveillance : à 3 mois, 6 mois, avec anuscopie, frottis, prélèvements... En France, ne pensez-vous pas que l'on devrait préconiser de telles mesures auprès des médecins traitants et des gastro-entérologues dans un but de prévention et de dépistage précoce, comme ce qui est fait avec succès pour le cancer du col utérin ?

Josée Bourguignon

Une politique de prévention nous semble en effet essentielle. Elle pose en revanche des problèmes techniques et de population de proctologues importants : à Paris, nous avons déjà du mal à suivre la seule population des patients ayant des condylomes. Une surveillance comme je l'ai proposée – c'est-à-dire un examen clinique tous les 2 ans chez les séropositifs, tous les ans en cas de CD4 bas – est déjà très difficile à mettre en œuvre. □





« VIEILLISSEMENT » CÉRÉBRAL

Modérateurs :

Myriam Kirstetter, généraliste (Paris)

Frank Rodenbourg, TRT-5, Actions Traitements

Invité : Yves Edel, psychiatre, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris)

Cerveau, vieillissement et infection à VIH

Jacques Gasnault, Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

Moins visibles que les démences avérées chez les patients séropositifs, les troubles cognitifs modérés nécessitent d'être dépistés et rapidement pris en charge. L'auteur s'interroge sur la part de l'infection à VIH, du vieillissement normal et des comorbidités dans le développement de ces atteintes neurologiques.

Le devenir des patients séropositifs au VIH ayant une atteinte cérébrale

Depuis plusieurs années, les spécialistes de l'unité de suite et de réadaptation (Hôpital Bicêtre) s'intéressent au devenir à long terme des personnes présentant des atteintes neurologiques centrales liées au VIH (neurosida). Dans une étude réalisée en 2003 chez 383 patients présentant un neurosida, la probabilité de survie à 5 ans après le diagnostic d'atteinte neurologique n'était que de 46 % (une proportion importante des décès ont lieu dans les 6 mois suivant le diagnostic). Il faut souligner qu'un certain nombre de décès tardifs sont liés à des diagnostics de cancer chez des personnes ayant connu une bonne évolution sur le plan neurologique. D'où l'importance de diagnostiquer ces troubles cognitifs et de les prendre en charge.

Les troubles cognitifs sont des déficiences acquises des fonctions intellectuelles, notamment de l'attention, de la mémoire ou des fonctions exécutives. Chez les personnes infectées par le VIH, il a été isolé une entité pathologique responsable de tels symptômes, où le rôle (plutôt indirect que direct) du virus a été prouvé. On parle alors d'encéphalopathie VIH. Dans sa forme évoluée, qui associe au déficit cognitif un grand ralentissement idéo-moteur, des troubles du comportement et des troubles moteurs, l'encéphalopathie VIH réalise le tableau neurologique d'une démence sous-corticale. En pratique, il faut distinguer les formes de démences avérées des troubles cognitifs plus modérés. La prévalence de la démence avérée au stade C est de 10 à 20 %. La démence avérée a pour caractéristique de retentir de façon majeure sur la réalisation des actes de la vie quotidienne.

Ce n'est pas le cas des troubles cognitifs modérés : peu visibles au quotidien, ceux-ci affectent en revanche les activités les plus complexes (remplir sa déclaration d'impôt, gérer la complexité d'une multithérapie, etc.). Ces troubles peuvent affecter l'observance au traitement. Chez les patients en

difficulté d'observance, ils devraient être systématiquement dépistés par la réalisation de tests neuro-psychologiques, et pris en charge. Non classant pour le stade C, les troubles modérés constituent un facteur de risque indépendant en matière de mortalité. A l'heure actuelle, on considère que leur origine est multifactorielle, en tout cas pas seulement liée au VIH. De rares études ont montré que, dans des populations avec des CD4 inférieurs à 200, la prévalence de ces troubles était de l'ordre de 30 %. Celle-ci n'est pas connue à des stades plus précoce de l'infection à VIH.

Le rôle des traitements antirétroviraux

Avant l'utilisation des multithérapies antirétrovirales, on assistait, chez les patients présentant une atteinte cérébrale, à une dégradation progressive des fonctions cognitives, aboutissant au décès.

Outre une baisse du nombre de nouveaux cas d'atteintes cognitives, la généralisation des multithérapies a permis de modifier l'histoire naturelle de l'encéphalopathie VIH.

- Dans les cas les plus sévères : la mise en route d'un traitement antirétroviral permet le plus souvent de stopper la dégradation des fonctions cognitives, avec une stabilisation à un niveau inférieur à celui de départ. On parle d'encéphalopathie éteinte ou d'atteinte chronique stable. Cependant, chez certains patients, les antirétroviraux ne parviennent pas à stopper la dégradation progressive des fonctions cognitives, malgré de bonnes réponses virologique et immunologique.

- Actuellement, on observe plus fréquemment une évolution fluctuante de ces troubles cognitifs. Dans le meilleur des cas, les performances cognitives varient parallèlement à l'efficacité des antirétroviraux avec le plus souvent un retour au niveau de base. Parfois, au contraire, les fluctuations aboutissent à une dégradation lente des performances avec une gêne croissante dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Même si la mortalité reste élevée chez les patients séropositifs au VIH ayant eu des atteintes neurologiques, leur

durée de survie a considérablement augmenté sous multi-thérapie, ce qui entraîne une augmentation « mécanique » de la prévalence des personnes ayant survécu à une atteinte neurologique. Les séquelles neurologiques et notamment cognitives résultant de ce type d'atteinte rendent difficile la prise en charge au quotidien de cette population en expansion, et génèrent des difficultés d'organisation des soins.

Le vieillissement cérébral avec le VIH

Il n'existe que très peu de données sur le vieillissement des personnes infectées par le VIH. Dans la plupart des études actuelles, la ligne de séparation entre jeunes et vieux se situe à 50 ans. Cela s'explique par le fait que l'épidémie n'a que 25 ans d'existence, que les personnes, dans la plupart des cas, contractent l'infection avant 50 ans et sont encore peu nombreuses à avoir franchi le cap des 65 ans.

- Aux Etats-Unis, 15 % des nouveaux cas de SIDA déclarés concernent des personnes de plus de 50 ans, mais le nombre de patients séropositifs de plus de 65 ans a été multiplié par 10 en 10 ans. Dans certains états comme Hawaï ou la Floride, le nombre de patients de plus de 50 ans avoisine les 25 %. Cette situation a conduit à constituer à Hawaï une cohorte de sujets afin d'étudier une population vieillissante infectée par le VIH.
- En France, 12 % des déclarations de séropositivité à l'Institut de Veille Sanitaire pour l'année 2003 concernent des personnes de plus de 50 ans. Dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH), on répertorierait 19,7 % de sujets âgés de plus de 50 ans au premier semestre 2004.

Il semble donc qu'un vieillissement de la population des personnes infectées par le VIH soit en cours, du à l'allongement de la survie des patients sous antirétroviraux et à l'augmentation du nombre de patients diagnostiqués après 50 ans.

Influence du vieillissement normal

L'infection par le VIH est-elle plus sévère chez les plus de 50 ans ? C'est ce que suggère une étude réalisée à partir des données de la FHDH (Grabar et al. 2004), qui a comparé l'évolution, après la mise sous antirétroviraux, d'un groupe de personnes de plus de 50 ans à un groupe de personnes plus jeunes. La réponse virologique du groupe de plus de 50 ans était satisfaisante, comparable à celle de l'autre groupe, mais la restauration de leur taux de CD4 était plus lente et moins complète. En outre, on a constaté chez les sujets plus âgés un surcroît d'événements classant SIDA et de décès. La progression de la maladie semble donc s'amplifier après 50 ans. L'hypothèse principale, pour expliquer cette différence, est que les effets délétères du VIH viennent s'ajouter au vieillissement physiologique du système immunitaire.

Le vieillissement est-il associé à un risque cognitif particulier ? On sait depuis longtemps qu'un âge plus élevé est associé, chez les personnes infectées par le VIH, à un plus grand risque d'évoluer vers un syndrome démentiel. Hormis la préexistence de troubles cognitifs modérés, les autres facteurs de risque démentiel identifiés sont une consommation de substances psycho-actives (dont l'alcool), une dénutrition, un certain nombre de comorbidités et peut-être des facteurs génétiques prédisposants.

Influence du VIH

Dans le cadre du vieillissement normal, il s'opère un déclin cognitif progressif associé à la mort programmée de certains neurones et à la perte de connexions entre les neurones. Son retentissement est inversement proportionnel à la réserve cognitive, un concept qui traduit la capacité du sujet vieillissant à maintenir à long terme ses capacités cognitives par le biais de la plasticité neuronale. Dans le cadre de l'infection à VIH, la perte neuronale est probablement beaucoup plus précoce. Il existe très peu d'études permettant de faire des comparaisons sur le thème du déclin cognitif. L'une d'elles est une étude américaine portant sur 1803 vétérans et l'évolution de leurs fonctions cognitives aux différents âges de la vie (Justice et al. 2004). Il apparaît une nette différence entre le groupe des vétérans séronégatifs et celui des vétérans séropositifs, notamment au-delà de 50 ans. On peut également étudier, comme le fait la cohorte hawaïenne évoquée précédemment, les différences entre les séropositifs de plus et de moins de 50 ans. Une différence significative apparaît alors, tant en matière de troubles cognitifs mineurs que de démences avérées.

Influence des comorbidités

Il y a quelques années, on s'est beaucoup interrogé sur la toxicité mitochondriale de certains antirétroviraux. Celle-ci se manifeste au niveau du système nerveux périphérique (neuropathies). Mais aucun effet délétère des antirétroviraux ne peut être attribué de façon convaincante à ce mécanisme au niveau du système nerveux central.

En revanche, il est clairement démontré que le diabète, dont la prévalence augmente actuellement dans la population VIH, constitue un facteur de risque favorisant l'apparition de troubles cognitifs (cela est vrai chez les patients VIH+ comme chez les patients VIH-). Une étude réalisée dans la cohorte hawaïenne montre que le risque démentiel augmente en fonction de la glycémie instantanée chez les patients (Valcour et al. 2004).

La co-infection par le VHC a une forte prévalence (environ 25 % en France) dans la population VIH+. Son rôle aggravant dans la survenue de troubles cognitifs, et notamment de syndromes démentiels, est maintenant bien établi (Ryan et al. 2004). Très peu de données permettent de savoir si le VIH prédispose à la maladie d'Alzheimer⁽¹⁾ ; il s'agit de projections, de spéculations, partant de données physiopathologiques. Alors que peut-on dire ? Les patients vieillissant avec le VIH et les patients atteints d'Alzheimer partagent un certain nombre de facteurs prédisposant à la maladie : l'âge, les hyperlipidémies (facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer) ainsi que certains traits d'ordre génétique. Posséder l'isoforme 4 de l'apolipoprotéine E est considéré comme un facteur prédisposant à la maladie d'Alzheimer, mais c'est aussi un facteur associé aux symptômes démentiels liés à l'infection à VIH.

Un autre facteur physiopathologique commun aux formes neurologiques de l'infection à VIH et à d'autres affections neurologiques pouvant évoluer vers un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson ou sclérose en plaques) est la présence d'une réaction inflammatoire chronique au niveau du système nerveux central. La grande question, à laquelle nous n'avons aucun élément de réponse,

est de savoir s'il existe une synergie entre les processus lésionnels en œuvre au cours de l'infection cérébrale à VIH et ceux impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Comme les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer se constituent sans doute sur plusieurs années, il faudra du temps pour obtenir des données prospectives. On peut néanmoins envisager dès à présent que la perte neuronale favorise la survenue de la maladie d'Alzheimer chez les patients séropositifs au VIH. Les personnes qui ont été victimes de traumatismes crânio-encéphaliques ont en effet un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer. Or il est possible de mettre en évidence, au cours de l'infection à VIH, une perte neuronale précoce au niveau de l'hippocampe – une zone elle-même lésée de façon constante au cours de la maladie d'Alzheimer (Lawrence et al. 2002). Plusieurs études ont signalé que la perte neuronale liée au VIH était associée à la présence au niveau du cerveau de plaques amyloïdes (Esiri et al. 1998), ainsi qu'à celle de dépôts de protéine bêta-amyloïde (Green et al. 2005). Ces deux types lésionnels constituent des anomalies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. En outre, l'observation parallèle de coupes de cerveau chez des patients Alzheimer et chez des patients

atteints par le VIH montre une certaine similitude en termes de dépôts amyloïdes au niveau du lobe frontal, même si les plaques sont plus nombreuses chez les patients Alzheimer.

Conclusion

Ces réflexions basées sur des mécanismes physiopathologiques potentiels nous questionnent sans qu'il soit possible pour l'heure d'y répondre. Seules des études longitudinale sont susceptibles de clore ce débat. Les patients séropositifs au VIH ont au plus 25 ans d'expérience avec l'infection et nous manquons de recul pour en saisir toutes les conséquences au niveau cérébral. Il paraît donc très important de bâtir ces études prospectives longitudinale – basées sur des évaluations cognitives et des études d'imagerie (IRM morphologique et fonctionnelle). Les implications thérapeutiques de ces études seront importantes : on ne traite pas de la même manière la démence Alzheimer et la démence liée au VIH. □

(1) Il existe un problème de définition. Les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer excluent de fait toutes les pathologies pouvant être à l'origine d'un syndrome démentiel (diagnostic différentiel), dont l'infection par le VIH.

VIH et atteintes cérébrovasculaires

Mathieu Zuber, Centre hospitalier Saint-Anne (Paris)

Si les causes d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont multiples, plusieurs études attestent que la séropositivité au VIH en augmente le risque. Les risques accrus de dysfonction cardiaque et d'athérosclérose des patients séropositifs comptent parmi leurs facteurs de vulnérabilité.

L'accident vasculaire cérébral (AVC)

Depuis une dizaine d'années, l'AVC commence à être reconnu comme une priorité de santé publique. Il est la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de troubles cognitifs et la troisième cause de mortalité en France, après les cardiopathies et les cancers. Avec le vieillissement général de la population, l'AVC est donc la source de très lourdes dépenses de santé. Des filières de prise en charge des AVC se sont développées, depuis 5 à 10 ans, au rythme de la bonne volonté des agences régionales d'hospitalisation. Les AVC soulèvent la problématique majeure de l'aval à l'hospitalisation aiguë : ils sont en effet sources de séquelles et de handicaps difficiles à rééduquer, lesquels nécessitent des séjours hospitaliers suffisamment longs pour permettre aux personnes de récupérer le plus possible de facultés avant leur retour à domicile. Des unités neurovasculaires, comme celle de Saint-Anne, se sont par ailleurs développées pour accueillir en urgence des patients victimes d'AVC : le but est d'y faire arriver les malades le plus vite possible pour tenter de sauver le maximum de tissus cérébraux touchés lors de l'AVC.

Tant pour les patients séropositifs que pour la population générale, les AVC sont constitués à environ 80 % d'accidents ischémiques cérébraux (AIC) (ou infarctus cérébraux), contre

20 % d'hémorragies intraparenchymateuses (HIP).

L'incidence grandissante des AVC chez les patients séropositifs tient d'une part au fait que les traitements ont permis aux patients de vivre plus longtemps, donc d'atteindre un âge à partir duquel on développe des maladies vasculaires ; et d'autre part au fait que certains traitements peuvent agir sur le risque vasculaire cérébral. Il existe en outre une augmentation du risque d'AVC chez les patients séropositifs. Une étude (Cole et al, Stroke 2004), réalisée à Baltimore et Washington, sur 4 millions de personnes de 15 à 44 ans, fait apparaître chez les patients séropositifs une incidence d'AVC de l'ordre de 0,2 % par an. Il en ressort également que le risque relatif d'AVC ischémiques chez les patients séropositifs est 13,7 fois supérieur à celui de la population non infectée ; celui d'accidents hémorragiques étant 25,5 fois supérieur. Même si l'on exclut les AVC sans rapport avec le VIH, le risque est donc clairement augmenté.

Causes des accidents ischémiques cérébraux (AIC) chez le patient séropositif

Causes générales

Dans une forte proportion de cas, il n'y a pas de relation directe entre l'AIC et l'infection par le VIH. L'AIC renvoie

alors à des causes habituelles. Chez la personne de moins de 50 ans, la première cause d'AIC est la dissection artérielle (lésion d'une artère destinée au cerveau, qui entraîne la formation d'un embolus, lequel va boucher une petite artère intracrânienne et provoquer un accident). Pour les plus âgés, la plupart des AIC sont dus à l'athérosclérose ; il existe également des causes cardioemboligènes (atteintes des valves ou modifications du rythme cardiaque).

Causes cardiaques

La dysfonction cardiaque constitue un problème fréquent chez les patients séropositifs subissant un AIC – elle se retrouve chez 1/3 des patients dans certaines études. Ses causes sont : les endocardites (infections des valves cardiaques) bactériennes, toxoplasmiques et non infectieuses ; les maladies du muscle cardiaque (cardiopathies) ; le développement de thrombus à l'intérieur des cavités cardiaques.

Les états prothrombotiques

Ce sont des modifications du contenu du sang, favorisant la thrombose, avec en particulier la déficience des protéines S, importantes pour lutter contre la coagulation. Cette déficience peut être responsable d'AIC, quoiqu'elle provoque davantage des maladies des veines que des artères. Ces modifications peuvent également concerner des anticorps anti-phospholipides, une anémie ou une coagulation intra-ventriculaire.

La toxicomanie

Des AIC très spectaculaires ont été décrits dans les heures suivant des injections d'héroïne ou de cocaïne, et dans une moindre mesure de crack. Le mécanisme en cause n'est sans doute pas uniforme : il semble qu'il s'agisse de problèmes tantôt cardiaques, tantôt artériels (spasmes ou atteintes inflammatoires des parois des vaisseaux).

Les vasculopathies

Ces atteintes vasculaires peuvent être infectieuses. Il peut aussi s'agir, mais plus rarement, de lymphomes. Certaines atteintes sont liées probablement au VIH lui-même. Bien que cette terminologie soit beaucoup utilisée dans la littérature scientifique, on ne connaît toutefois pas la responsabilité exacte du virus sur les artères cérébrales pour provoquer des AIC. Deux patients africains récemment reçus à Saint-Anne ont subi de telles atteintes liées au VIH : le premier avait une maladie très spectaculaire, dilatant ses artères à la base du crâne ; chez le second la dilatation était moins importante mais touchait spécifiquement les artères intracrâniennes de petit calibre. La physiopathologie de ces modifications artérielles reste à discuter : on ne sait pas s'il s'agit de modifications locales de l'hémostase ou d'une attaque du virus.

La multiplicité des causes pouvant déboucher sur un AIC conduit les médecins à proposer de nombreux examens complémentaires aux patients qui en ont subi un. Ces examens sont, au minimum, un électrocardiogramme (ECG), une échographie cardiaque, un échodoppler cervical et un bilan de l'hémostase. Les autres examens éventuels dépendent des anomalies cliniques que le patient présente par ailleurs.

Hémorragies intra-parenchymateuses (HIP)

Il peut s'agir de causes indépendantes du VIH, notamment de malformations artéioveineuses, qui explosent parfois sous l'effet de l'hypertension artérielle. Il existe également des causes plus particulières, liées à des maladies tumorales qui sont plus fréquentes chez le patient séropositif, à des maladies infectieuses ou à des maladies de l'hémostase, que l'on rencontre généralement à un stade avancé de l'infection. La toxicomanie, plus spécifiquement relative à la consommation de crack à forte dose, est également en cause.

L'effet des traitements antiviraux

Une étude (Bozzette, N Eng J Med 2003) a montré en 2003, qu'au fil des années, le sur-risque d'infarctus du myocarde lié à la prise d'un traitement antiviral croît d'environ 26 % par an. Plus récemment, l'étude DAD (DAD study group, Aids 2004), intégrant d'autres risques vasculaires, aboutit au même résultat. Les multithérapies peuvent donc augmenter le risque d'AVC sur les moyen et long termes.

Des données cliniques ont montré que les inhibiteurs de la protéase augmentent et accélèrent aussi bien l'apparition que le développement de l'athérosclérose carotidienne. Les traitements induisent en effet des modifications métaboliques : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, modification de sensibilité à l'insuline (hyperinsulinémie avec insulinorésistance).

Prévention

Que faire ? Pour l'heure, on surveille l'athérosclérose, afin qu'elle n'arrive pas à des chiffres de sténose potentiellement dangereux. On veille également à limiter le plus possible le cumul de facteurs de risque chez ces patients, notamment l'hypertension artérielle et le tabagisme, qui sont des facteurs d'encrassement des artères, en plus du cholestérol. La prévention passe en outre par des régimes, l'utilisation de statines et la surveillance de la glycémie.

La prise en charge d'un AVC

Des troubles transitoires du langage, des paralysies temporaires constituent des signes possibles d'un AVC dans un futur très proche (quelques jours ou semaines), qu'il faut savoir rapidement repérer. Lors de la phase aiguë d'un AVC, tous les patients, séropositifs ou non, doivent faire l'objet d'une hospitalisation d'urgence pour une prise en charge adaptée. Pour un patient séropositif, le fait de garder un handicap lié à son AVC vient ajouter une maladie chronique à celle qu'il a déjà. Cela ne va pas sans poser des problèmes d'insertion socioprofessionnelle. En outre, ce double handicap suppose une multiplicité des suivis médicaux et engendre un risque dépressif majeur (50 % des malades sont dépressifs un an après un AVC). Enfin, la probabilité de récidive d'un événement vasculaire majeur est de 30 % cinq ans après le premier AVC. Ce sont donc des patients qu'il faut surveiller de très près. □

Table ronde « vieillissement cérébral »

Modération : Frank Rodenbourg (TRT-5, Actions Traitements)

Avec la participation de : Mathieu Zuber (Centre hospitalier Saint-Anne, Paris), Jacques Gasnault (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre), Myriam Kirstetter (médecin généraliste, Paris), Yves Edel (psychiatre, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris).

Jean-Pierre Fournier, Solidarité Sida

Ma question s'adresse à Jacques Gasnault. J'ai cru comprendre que les pertes neuronales précoces s'exprimaient par des troubles cognitifs. Dispose-t-on d'études établissant la relation entre ces troubles et les pertes neuronales précoces ?

En outre, existe-t-il des méthodes d'évaluation susceptibles de nous indiquer où nous en sommes au niveau de notre fonctionnement cognitif ? Cela permettrait de répondre à nos angoisses de troubles déficitaires. De simples tests psychologiques, effectués à intervalles réguliers, permettent-ils d'évaluer d'une année sur l'autre les pertes de mémoire ou d'agilité intellectuelle ?

Jacques Gasnault, Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

Pour répondre à votre première question, vous devez savoir que nous n'avons pas accès à des méthodes directes d'évaluation de la perte neuronale. Par exemple, on ne fait pas de biopsie du tissu cérébral chez les patients à des stades précoces de la maladie. En revanche, nous disposons de méthodes indirectes.

Ainsi, des études déjà anciennes ont montré que l'invasion précoce du cerveau par le VIH peut déclencher une réponse du système immunitaire, elle-même à l'origine d'une réaction inflammatoire délétère pour le cerveau et dont l'aboutissement est une perte neuronale. Actuellement, des techniques indirectes, comme la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire (RMN), permettent d'évaluer la composition moléculaire des structures cérébrales et de quantifier la destruction ou l'accumulation de certains constituants. Ceci étant, il ne semble pas nécessaire, en pratique quotidienne, d'évaluer avec précision la perte neuronale qui advient chez un patient donné. Ce qui importe au patient comme au médecin, c'est de connaître le retentissement de cette perte neuronale, afin de mieux prendre en charge les difficultés qui peuvent exister au quotidien. On en arrive à votre seconde question : que faut-il faire pour surveiller les fonctions cognitives ? Un certain nombre de tests neuropsychologiques simples peuvent être réalisés par tous les médecins, au risque toutefois d'alourdir le déroulement des consultations. Pour éviter cela, mieux vaut sans doute profiter de certains moments clés. Par exemple, lors de la mise en route d'un premier traitement antirétroviral, il serait sûrement utile de disposer d'une évaluation, même sommaire, du fonctionnement cognitif du patient. Si on trouve des anomalies lors de ces tests, il faudrait ensuite organiser une consultation plus approfondie avec un neurologue ou un neuropsychologue. Ce type d'évaluation est encore plus souhaitable lorsqu'on repère des

difficultés d'observance. Dans de tels cas, la démarche d'évaluation cognitive peut être graduée : on commence par des évaluations de base et, s'il y a des anomalies, on va plus loin.

Daniel Vittecoq, Hôpital Paul Brousse (Villejuif)

Ma question s'adresse à Jacques Gasnault et Yves Edel. Dans notre service, nous avons des patients dont nous savons qu'ils ne prennent aucun de leurs traitements, qu'ils le verbalisent ou non. Parmi les patients qui ont une atteinte cérébrale, certains suivent une partie de leurs traitements, mais refusent spécifiquement leurs médicaments antirétroviraux, ce qui aggrave les lésions dues au VIH. Et c'est extrêmement traumatisant pour les familles. Ce phénomène me paraît différent de la simple mauvaise observance, où les patients, par exemple, n'avalent que la moitié de leurs médicaments. J'ai l'impression que cette attitude est assez spécifique aux traitements antirétroviraux. Avez-vous déjà constaté ce type de problèmes ?

Jacques Gasnault

Pour les patients ayant une atteinte neurologique et des difficultés d'observance, je pense que le principal est de savoir comment on organise l'observance. Aujourd'hui, de mon point de vue, la réponse la plus opérante est d'organiser un contrôle quotidien ou biquotidien des prises soit par un proche, soit par un professionnel de santé. Face à un patient qui présente des troubles cognitifs liés à une atteinte cérébrale et ne prend pas son traitement, je n'ai pas observé de restriction spécifique aux seuls antirétroviraux. Dans mon expérience, la mauvaise observance s'observe pour l'ensemble des traitements. Toutefois, nous ne voyons probablement pas les mêmes patients : les patients accueillis dans mon service « Soins de suite et de réadaptation » sont à un autre moment dans leur histoire de la maladie que ceux qui viennent en consultation ou en hospitalisation dans un service d'infectiologie.

Yves Edel (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris)

Améliorer les facteurs psychologiques de bonne observance dans le cadre des soins VIH est tout à fait prioritaire. Mais, pour une minorité de patients, chacun des signifiants associés aux caractéristiques des médicaments (taille, dénomination, régularité des prises, multiplicité des prises, etc.) est littéralement « impossible à avaler » ; le traitement antirétroviral représente une impossibilité en termes de représentations associées à la maladie. Cette minorité pourra être observante à la condition d'avoir accepté les différents éléments du traitement, ce qui impose

au prescripteur un temps d'information, d'écoute des craintes associées au traitement et la prise en compte du retentissement psychologique de la décision de mise sous traitement.

Je crois qu'il faut vraiment considérer la co-morbidité psychiatrique comme un facteur curable que l'on doit diagnostiquer et prendre en charge précocément pour améliorer l'observance.

Par exemple, on sait que l'observance au traitement antirétroviral tombe à 20 – 30 % en cas d'état dépressif récurrent non diagnostiqué, et non pris en charge de manière adaptée. Autre exemple : 30 à 40 % de nos ordonnances de psychotropes sont modifiées par les patients eux-mêmes au bout de 3 semaines. Je vois ainsi régulièrement des patients qui trouvent normal de prendre 3 benzodiazépines différentes ou identiques réparties dans la journée et 2 hypnotiques au coucheur, tout cela en association avec leurs antidépresseurs. Cette médication est dangereuse, car elle peut complètement modifier la perception du temps, et donc engendrer des risques majeurs de non observance.

Si on prenait le temps de dépister précocément ces situations de vulnérabilité psychologique, les patients pourraient être mieux suivis du point de vue de leur infection à VIH. Mais

c'est une question de nombre de spécialistes, de formation continue des médecins, de pratiques de soins en réseau, etc. Les meilleures équipes, de mon point de vue, restent celles qui arrivent à travailler en pluridisciplinarité réelle, dans une unité de temps, de lieu et de stabilité des professionnels référents. Il s'agit d'une situation rare en ces temps de flux tendu permanent dans les activités de soins et de pénurie de professionnels.

Myriam KIRSTETTER

En bref, pour éviter les troubles cognitifs et leur aggravation éventuelle, il faut se débrouiller d'une façon ou d'une autre pour que les patients prennent leurs traitements. En outre, pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux, il faut réduire les causes d'inflammation chronique en arrêtant le tabac. Pendant toute cette journée, on n'a d'ailleurs pas cessé de conseiller l'arrêt du tabac. □





RECHERCHE ET AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE

Modérateurs :

Bruno Spire, TRT-5, AIDES

Fabrice Pilorgé, TRT-5, Act Up-Paris

Débat « Recherche et amélioration de la prise en charge »

Avec la participation de :

Marc-Antoine Valantin (groupe « complications des traitements antirétroviraux » de l’Action coordonnée 5, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales, ANRS),

Véronique Tirard-Fleury (bureau en charge de la qualité et de la sécurité des soins à la Direction de l’Hospitalisation et de l’Organisation des Soins, DHOS),
Emmanuelle Hamel et Khadoudja Chemlal (bureau SIDA de la Direction générale de la Santé, DGS),

Jean Marimbert, (directeur de l’Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé, Afssaps).

Bruno Spire, TRT-5, AIDES

Nous avons une question pour Marc-Antoine Valantin : quel type de recherches faut-il mener pour améliorer la prise en charge des effets indésirables des traitements et des complications à long terme ? L’infection par le VIH/SIDA est un domaine où la recherche est dynamique... Mais cette recherche sur les effets à long terme de la maladie et des traitements est-elle suffisamment « noble » pour intéresser les chercheurs ? Ou est-elle perçue comme une recherche « secondaire » par rapport aux stratégies thérapeutiques de contrôle de l’infection ?

Ma seconde question s’adresse à Jean Marimbert. Cela fait déjà 4 ans que le TRT-5 demande aux industriels de mettre en place des essais de phase IV de surveillance à long terme des traitements. Quelle est la stratégie de l’Afssaps pour que ces essais se mettent enfin en place ?

Fabrice Pilorgé, TRT-5, Act Up-Paris

Ma première question s’adresse à Khadoudja Chemlal. Les associations du TRT-5 ont mis 5 ans pour obtenir le remboursement du New Fill (produit de comblement des joues creuses) ; ce fut pour nous un travail long et difficile. Par ailleurs, des examens (tests génotypiques de résistance, dosages plasmatiques des antirétroviraux) utilisés depuis longtemps dans la pratique clinique n’ont été inscrits à la nomenclature que très récemment, et uniquement parce que les associations s’y étaient intéressées. Tout se passe comme si les pratiques n’étaient pas prises en compte, ou

avaient peu d’influence sur ce qui est effectivement inscrit à la nomenclature de la Sécurité sociale. Que comptez-vous mettre en place pour qu’à l’avenir, l’accès à l’innovation médicale soit plus rapide et ne nécessite pas tant d’efforts de la part du monde associatif ?

Ma deuxième question est pour Véronique Tirard-Fleury. Nous avons vu aujourd’hui que toutes les complications qui s’ajoutent à la prise en charge du VIH rendent non seulement le travail des médecins plus complexe, mais compliquent également la vie des malades. Pour un patient, la prise de rendez-vous médicaux est souvent laborieuse : les délais sont très longs, trop longs ; dans certains hôpitaux, on convoque tous les malades à 8 H, pour des consultations qui s’étalent sur toute la matinée. Ce ne sont que des exemples, mais dans les faits, la gestion de la maladie correspond pour le patient quasiment à un mi-temps ! Au final, nous en arrivons à penser que la seule inadaptation de la prise en charge est un effet indésirable qui se rajoute à ceux du traitement et nuit à la qualité de vie des malades. Que proposez-vous pour améliorer cette qualité de vie, sachant que la réforme des CISIH constitue peut-être une occasion de réorganiser une partie des soins ?

Khadoudja Chemlal, bureau SIDA, DGS

Sur l’accès trop long à l’innovation médicale, je distingue deux cas de figure :

- le dossier New Fill était effectivement un dossier compliqué. Il s’agissait d’un nouveau produit, plusieurs institutions

de modes de fonctionnement différents devaient se prononcer. Il n'est pas toujours facile de coordonner l'ensemble des partenaires ;

- au sein du bureau VIH de la DGS, je crois qu'une nouvelle dynamique s'est créée au cours des deux dernières années. Un médecin averti des difficultés éventuelles de la prise en charge joue le rôle de relais de terrain, ce qui permet de faire avancer les choses plus vite.

L'installation de la Haute Autorité de Santé (HAS) pourrait également changer la donne dans les années qui viennent. La HAS remplacera les multiples commissions qui interviennent jusqu'à présent. Elle constituera une entité unique qui pourra être saisie plus directement par les différentes organisations, y compris par les associations, et pourra peut-être permettre de simplifier les procédures.

Jean Marimbert, Afssaps

Du point de vue de l'Afssaps, il y a eu une évolution majeure : en 5 à 6 ans, nous sommes passés d'un contexte où le bénéfice des multithérapies antirétrovirales était au premier plan à un contexte où on se préoccupe davantage des risques à court, moyen et long terme.

Jusqu'à présent, il est vrai que cela a surtout eu des conséquences sur les conditions posées avant l'AMM (autorisation de mise sur le marché) comme, par exemple, la durée des études (de 24, 48 ou 96 semaines).

Pour exiger de la part des laboratoires des études post-AMM, on peut se référer aux documents de l'EMEA (agence européenne du médicament). Notre réflexion générale est que, lorsque des risques sont identifiés au stade de l'AMM, il faut exiger des études post-AMM pour surveiller ces risques.

Mais les études post-AMM ne sont pas la seule voie par laquelle on peut suivre les problèmes de tolérance. Par exemple, notre expérience pilote de déclaration des effets indésirables par les patients a donné des informations complémentaires des déclarations par les professionnels de santé : les patients disent des choses que les médecins ne disent pas et qu'ils ne disent pas aux médecins. C'est une voie à encourager.

Véronique Tirard-Fleury, DHOS (Paris)

On trouve des éléments de réponse aux questions posées à la DHOS dans deux axes de la future évolution des CISIH. Premier élément : la coordination des acteurs. Le texte actualisé élargit le nombre d'acteurs prévus dans les futurs CISIH – notamment aux associations – et incite à une meilleure coordination de ces acteurs.

Deuxième axe d'évolution : l'amélioration et l'harmonisation des pratiques professionnelles, en imaginant par exemple des solutions telles que des consultations sans rendez-vous, l'élargissement des plages de consultations... et en faisant connaître les expériences qui marchent.

Pour information, les deux autres axes d'évolution des CISIH sont :

- essayer d'avoir un cahier des charges minimum homogène pour les CISIH, un socle de modalités communes pour une équité de prise en charge sur le territoire ;
- renforcer le lien entre les ARH et les services déconcentrés pour que le CISIH soit un interlocuteur majeur et que les gens se rencontrent au moins une fois par an à l'occasion du rapport d'activité.

Marc-Antoine Valantin, Groupe « complications » de l'ANRS

Les complications sont une composante importante de la prise en charge des patients. Aujourd'hui, la majorité des consultations VIH, lorsque le patient va bien au niveau immuno-virologique, se fait autour de la question des complications. Le groupe « Complications » a actuellement un certain nombre de thèmes en discussion, et a soutenu la mise en place des essais suivants :

- NONUKE, LIPIOT et HIPPOCAMPE sur la lipoatrophie ;
- FOSIVIR (inclusions en cours), sur les problèmes d'ostéoporose et d'ostéopénie ;
- LIPOSTOP (inclusions en cours), un essai plus physiopathologique, qui évalue l'évolution de la graisse après arrêt de traitement pendant 6 mois ;
- VIHSTATINE compare une nouvelle statine, la rosuvastatine, à la pravastatine, qui est actuellement proposée aux patients ayant des hypercholestérolémies.

Donc ces thèmes sont prioritaires, mais nous attendons encore tous les résultats de ces essais.

Dominique Costagliola, Inserm U720

De mon point de vue de membre de ce groupe et de chercheur qui propose des projets, je crois que les complications à long terme de la maladie VIH sont un domaine qui peut poser des problèmes d'évaluation : dans une même commission, les gens vont être très compétents sur le VIH, mais peut-être un peu moins sur la complication que l'on va étudier. Et parfois, les spécialistes de la complication ne vont pas avoir envie de s'intéresser à la spécificité des patients VIH. C'est un problème qui ne se pose pas tant pour l'AC 5, que pour des groupes qui travaillent sur des aspects physiopathologiques, épidémiologiques, etc. Parfois, les complications ne sont pas vécues comme une priorité. Au sein du groupe complications, nous réfléchissons aux questions de prévention des complications et de réduction des facteurs de risque (notamment la consommation de tabac).

Fabrice Pilorgé

Monsieur Marimbert, vous dites que l'on veut compter sur l'engagement des laboratoires pour faire des études post-AMM. Ne serait-il pas plus pertinent de demander aux laboratoires de s'engager financièrement pour la conduite de ces études, mais que celles-ci soient menées par des acteurs indépendants ?

Jean Marimbert

C'est une question globale qui concerne aussi d'autres catégories de médicaments que les antirétroviraux : doit-on développer, et si oui comment, la capacité de faire des études dans un cadre indépendant avec un financement ou un co-financement des laboratoires ? Cela pourrait être effectivement intéressant, mais très vite les questions « sous quelle forme ? », « dans quel cadre ? » se posent. On pourrait réfléchir à une fondation pour la sécurité sanitaire en général, dont une des tâches serait de récolter des fonds pour réaliser des études dans un cadre indépendant. Pour l'instant, nous ne disposons pas de cet outil mais c'est une bonne piste de travail.

Dominique Costagliola

A côté de l'évaluation du bénéfice/risque qui relève des agences, il faut signaler qu'à la suite d'un accord entre la DGS et le LEEM (Les Entreprises du Médicament), il existe désormais un engagement des laboratoires à faire des études sur le « service rendu », c'est-à-dire sur l'impact réel d'un médicament sur le devenir des patients. Il s'agit d'un cadre proche de ce que vous avez décrit : l'étude, demandée par la commission de la transparence pour des médicaments qui passent en ville, est le plus souvent payée par le laboratoire, le protocole est validé par le Groupe d'Intérêt en Santé Publique (situé au sein de la Haute Autorité de Santé), et un contractant réalise l'étude. Cela existe depuis environ 2 ans.

Jean Marimbert

J'insiste : la tendance actuelle, au sein des agences sanitaires, est de demander des études post-AMM. Un des enjeux majeurs, pour nous qui évaluons le bénéfice/risque, est de travailler en bonne intelligence avec ceux qui évaluent le service rendu, comme la Haute Autorité de Santé.

Dominique Blanc, TRT-5, AIDES

Concernant l'évaluation des médicaments, peut-être faut-il changer les conditions d'enregistrement des médicaments, faire des essais de phase IV... Mais le fait est que le rapport bénéfice/risque des traitements sur certaines populations pourtant importantes – les femmes, les personnes co-infectées par le VIH et les virus des hépatites – est mal connu. A noter, les personnes co-infectées sont souvent exclues des essais cliniques, alors qu'on a vu aujourd'hui combien la toxicité hépatique pouvait avoir des répercussions importantes.

Jean Marimbert

La question n'est pas simple : si certaines populations sont exclues des études en pré-AMM, c'est parfois uniquement le choix des laboratoires, mais parfois aussi parce qu'il y a des contre-indications objectives à la participation de ces patients.

Je ne suis pas certain que le fait de changer les critères d'enregistrement permette de régler le problème : en effet, il est difficile d'avoir des échantillons de patients co-infectés suffisamment importants pour avoir des résultats à forte valeur statistique dans les essais pré-AMM. Cela devra à mon avis passer par le développement d'études post-AMM pour lesquelles des engagements sont pris dès le stade de l'AMM.

D'ailleurs, nous avons déjà progressé dans ce domaine : par exemple, plus la durée d'évaluation est faible en pré-AMM, plus on va avoir un suivi rapproché en post-AMM.

Question d'un médecin dans la salle
Madame Tirard-Fleury, vous parlez d'amélioration des pratiques, mais allez-vous nous donner des moyens supplémentaires pour la

mettre en œuvre ? En effet, si tout le monde est convoqué à 8 H dans un hôpital, c'est peut-être parce que le personnel hospitalier – et je ne parle pas des médecins qui sont vacataires – est débordé, et que l'infirmière ne sait pas quand elle aura un créneau pour faire la prise de sang, quand elle va pouvoir remplir le dossier du patient...

Véronique Tirard-Fleury

Je travaille à la DHOS, pas au bureau des finances et je ne peux pas vous annoncer ici l'octroi de crédits supplémentaires SIDA. Par contre, les modalités de financement de l'hôpital sont en train de changer avec l'arrivée de la tarification à l'activité. Au niveau des CISIH, il faut savoir que le personnel est financé par une enveloppe budgétaire qui s'appelle Mission d'intérêt général. Ce que vous décrivez m'apparaît comme une raison supplémentaire pour mettre l'ensemble des gens concernés autour de la table. Il y a des expériences positives mises en place dans certains CISIH ; il faut les faire connaître des autres structures.

Bruno Spire

Les associations auront une place dans les futurs CISIH. Vous pouvez compter sur nous pour dénoncer de tels problèmes. □



Conclusion

Dominique Blanc, TRT-5, AIDS

On s'est réveillé étonné de ne plus mourir du SIDA et encore plus étonné de mourir d'autre chose... Infarctus du myocarde, cancer du poumon, diabète décompensé, ces causes de décès sont-elles plus importantes chez les personnes VIH+ que dans la population générale ? Il y a effectivement des pathologies dont on meurt plus quand on est VIH+, mais ce n'est pas vrai pour toutes. Si, en France, on ne meurt pratiquement plus de maladies opportunistes, par contre pour les cancers, la situation est complexe car la mortalité est diminuée pour certains à l'ère des trithérapies, mais est en augmentation pour d'autres.

Ce qui apparaît, c'est que la plupart des causes de décès actuels ont pour point de départ des troubles métaboliques occasionnés par les antirétroviraux : troubles lipidiques, glucidiques, toxicité mitochondriale... créant des co-morbidités en cascade qu'il est difficile de juguler. Les essais de phase IV de tolérance aux médicaments sur le long terme se font attendre, même si un effort est fait pour développer de nouveaux médicaments engendrant moins de ces toxicités.

La bonne nouvelle est que des conseils simples permettent de limiter ces effets, et qu'il faudrait les mettre en place, pour un maximum d'efficacité, avant l'apparition des troubles, en fait dès l'instauration des traitements antirétroviraux : « régime méditerranéen », exercice physique, arrêt du tabac, maîtrise de la consommation de produits psycho-actifs, y compris l'alcool.

L'intérêt de ces conseils, pour beaucoup très simples, est que les associations peuvent soutenir individuellement ou collectivement les personnes dans ces démarches, dont le but est une amélioration de la qualité de vie immédiate et bien sûr au long cours, en préservant leur avenir thérapeutique.

Nous constatons que si des champs d'investigation ont beaucoup avancé, comme la genèse des troubles métaboliques et des lipodystrophies et leurs conséquences, d'autres sont restés stériles ou ont donné des études aux résultats contradictoires : par exemple, les troubles hormonaux et sexuels ou osseux, avec une combinaison de facteurs préjoratifs tels que méconnaissance des troubles, faiblesse des études s'y rapportant, absence de protocoles de recherche...

Le vieillissement accéléré chez les personnes séropositives est-il une réalité ? Difficile d'y répondre, ce n'est pas si clair, il faut prendre en compte la difficulté à vieillir « normalement » chez des personnes qui se croyaient condamnées... jeunes. Accepter de vieillir, c'est aussi accepter d'améliorer l'hygiène de vie pour une meilleure qualité de vie !

Comme tous les ans à la fin de la journée du TRT5, on se rend compte que **la coordination des soins est essentielle**, que l'approche multidisciplinaire doit prévaloir et que les spécialistes doivent échanger régulièrement. On peut soit avoir des vacataires de diverses spécialités dans les services VIH, soit avoir un réseau solide de collègues de diverses spécialités, mais il faut pouvoir se pencher ensemble sur des dossiers de patients, souvent bien complexes.

Il faut aussi que la recherche publique monte des études sur les effets de certaines combinaisons, et apporte des lumières sur les troubles encore mal étudiés (sexuels notamment). Enfin, cela ne dispense pas les compagnies pharmaceutiques d'évaluer la tolérance de leurs médicaments au long cours, seuls ET en combinaisons, dont certaines, on le sait, peuvent être tout à fait délétères, **ni de développer des nouveaux médicaments sur des critères de tolérance...**

Coordonnées des intervenants

Dominique Blanc

Aides Marseille - 26/28 rue Jean de Bernardy - 13001 Marseille
Tél : +33 (0)4 91 14 05 25 - fax : +33 (0)4 91 14 05 16
therapeutique@aidesdrpaca.org

Franck Boccara

Service de cardiologie - Hôpital Saint-Antoine
184 rue du faubourg Saint-Antoine - 75571 Paris cedex 12
Tél : +33 (0)1 49 28 24 92 - fax : +33 (0)1 49 28 24 35
franck.boccara@sat.ap-hop-paris.fr

François Boué

Service de médecine interne immunologie clinique - Hôpital Antoine Béclère - 157 rue de la Porte de Trivaux - 92140 Clamart
Tél : +33 (0)1 45 37 49 56 - fax : +33 (0)1 45 37 01 60
francois.boue@abc.ap-hop-paris.fr

Josée Bourguignon

Service de proctologie médico-interventionnelle - Hôpital des Diaconesses - 12-18 rue du Sergent Bouchet - 75012 Paris
Tél : +33 (0)1 44 74 10 10
joseeb@club-internet.fr

Jacqueline Capeau

Inserm U402 - Faculté de Médecine Saint-Antoine
Université Pierre et Marie Curie
27 rue de Chaligny - 75571 Paris cedex 12
Tél : +33 (0)1 40 01 13 32 - fax : +33 (0)1 40 01 13 52
jacqueline.capeau@st-antoine.inserm.fr

Bernard Cardon

27 rue Beaurepaire - 75010 Paris
Tél : +33 (0)1 42 45 77 28 - fax : +33 (0)1 42 45 77 88

Khadoudja Chemlal

Bureau de lutte contre le VIH et les IST
Direction Générale de la Santé - 8 avenue de Ségur
75350 Paris 07 SP
Tél : +33 (0)1 40 56 72 80 - fax : +33 (0)1 40 56 40 44
khadoudja.chemlal@sante.gouv.fr

Dominique Costagliola

Inserm EMI 0214
56 boulevard Vincent Auriol - BP335 - 75625 Paris cedex 13
Tél : +33 (0)1 42 16 42 82 - fax : +33 (0)1 42 16 41 61
dominique.costagliola@ccde.chups.jussieu.fr

Yves Edel

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris
Tél : +33 (0)1 42 16 26 04
service.santepublique@psl.aphp.fr

Michel Febvre

Service de pneumologie - Hôpital Saint-Antoine
184 rue du faubourg Saint-Antoine - 75571 Paris cedex 12
Tél : +33 (0)1 49 28 25 04 - fax : +33 (0)1 49 28 22 83
michel.febvre@sat.aphp.fr

Bruno Fève

Service d'endocrinologie - Hôpital Bicêtre
78 rue du Général Leclerc - 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex
Tél : +33 (0)1 45 21 37 09 - fax : +33 (0)1 45 21 22 12
bfeve@free.fr

Thierry Gamby

426 rue du Paradis - 13008 Marseille
Tél : +33 (0)4 91 77 10 60 - fax : +33 (0)4 91 77 09 55
thierry.gamby@wanadoo.fr

Jacques Gasnault

Unité fonctionnelle de soins de suite et de réadaptation - Hôpital Bicêtre - 78 rue du Général Leclerc - 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex
Tél : +33 (0)1 45 21 63 54 - fax : +33 (0)1 45 21 63 58
jacques.gasnault@bct.ap-hop-paris.fr

Isabelle Heard

Service d'immunologie - Hôpital Pompidou
20 rue Leblanc - 75015 Paris
Tél : +33 (0)1 56 09 28 74 - fax : +33 (0)1 56 09 28 59
isabelle.heard@egp.ap-hop-paris.fr

Xavier Jaïs

Service de pneumologie et de réanimation - Hôpital Antoine Béclère
157 rue de la Porte de Trivaux - 92140 Clamart
Tél : +33 (0)1 45 37 47 76
xavier.jais@abc.aphp.fr

Maxime Journiac

Sida Info Service - 190 boulevard de Charonne - 75020 Paris
Tél : +33 (0)1 44 93 16 44 - fax : +33 (0)1 44 93 16 00
therapeutique@sida-info-service.org

Myriam Kirstetter

12 rue Théophile Roussel - 75012 Paris
Tél : +33 (0)1 46 28 20 33 - fax : +33 (0)1 43 44 37 33
kirstett@club-internet.fr

Francis Lallement

Service des maladies infectieuses et tropicales - Hôpital Saint-Antoine - 184 rue du faubourg Saint-Antoine - 75571 Paris cedex 12
Tél : +33 (0)1 49 28 24 45
flallement@free.fr

Jean Marimbert

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
143/147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis cedex
Tél : +33 (0)1 55 87 30 14 - fax : +33 (0)1 55 87 30 12
jean.marimbert@afssaps.sante.fr

Lawrence Serfaty

Faculté de Médecine Saint-Antoine
27 rue de Chaligny - 75571 Paris cedex 12
Tél : +33 (0)1 40 01 13 26 - fax : +33 (0)1 40 01 13 49
lawrence.serfaty@sat.aphp.fr

Jean-Philippe Spano

Service de cancérologie médicale - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47 boulevard de l'Hôpital - 75561 Paris cedex 13
Tél : +33 (0)1 42 16 04 72
jean-philippe.spano@psl.ap-hop-paris.fr

Marc-Antoine Valantin

Hôpital de la Pitié Salpêtrière
47 boulevard de l'Hôpital - 75561 Paris cedex 13
Tél : +33 (0)1 42 16 01 03 - fax : +33 (0)1 42 16 01 26
marc-antoine.valantin@psl.ap-hop-paris.fr

Mathieu Zuber

Service de Neurologie - Hôpital Sainte-Anne
1 rue Cabanis - 75674 Paris Cedex
Tél : +33 (0)1 45 65 86 34 - fax : +33 (0)1 45 65 87 94
m.zuber@ch-sainte-anne.fr

David Zucman

Service de médecine interne - Hôpital Foch
40 rue Worth - 92150 Suresnes
Tél : +33 (0)1 46 25 20 93 - fax : +33 (0)1 42 04 32 62
d.zucman@hospitaf-foch.org

Emmanuelle Hamel et Véronique Tirard-Fleury ayant quitté respectivement la Direction Générale de la Santé et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins depuis la tenue de cette journée, nous ne sommes pas en mesure de fournir leurs coordonnées.

LE TRT-5
Groupe interassociatif
Traitements & Recherche Thérapeutique

Actions Traitements

190 bd de Charonne 75020 Paris
Tél : +33 (0) 43 67 66 00 — Fax : +33 (0) 43 67 37 00
Marek Korzek / Eugène Rayess / Frank Rodenbourg

Act Up-Paris

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : +33 (0) 48 06 13 89 — Fax : +33 (0) 48 06 16 74
Hugues Fischer / Olivier Heinis / Guy Molinier / Fabrice Pilorgé

AIDES

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : +33 (0) 41 83 46 46 — Fax : +33 (0) 41 83 46 19
Franck Barbier / Dominique Blanc / Bruno Spire

Arcat

94-102 rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : +33 (0) 44 93 29 29 — Fax : +33 (0) 44 93 29 30
Miguel De Melo / Marianne L'Hénaff / Corinne Taéron

Dessine Moi Un Mouton

35 rue de la Lune 75002 Paris
Tél : +33 (0) 40 28 01 01 — Fax : +33 (0) 40 28 01 10
Georges Point

Nova Dona

104 rue Didot 75014 Paris
Tél : +33 (0) 43 95 81 75 — Fax : +33 (0) 43 95 81 76
Christian Huchet

Sida Info Service

190 bd de Charonne 75020 Paris
Tél : +33 (0) 44 93 16 44 — Fax : +33 (0) 44 93 16 00
Maxime Journiac

SolEnSi

24 rue du Lieutenant Lebrun 93000 Bobigny
Tél : 01 48 31 13 50 — Fax : +33 (0) 48 31 15 05
Françoise Thuret

Vous pouvez écrire à chaque membre du TRT-5 à l'adresse suivante : nom@trt-5.org

Coordination :

Elise Bourgeois-Fisson
TRT-5

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : +33 (0) 41 83 46 11 — Fax : +33 (0) 41 83 46 19

Corinne Taéron
TRT-5

c/o Arcat, 94-102 rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : +33 (0) 44 93 29 21 — Fax : +33 (0) 44 93 29 30

Nous tenons à remercier pour leur soutien :

Gaëlle Krikorian – Grégory Braz – la Direction Générale de la Santé – Sidaction – l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales – l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – Abbott – Chiron – Boehringer-Ingelheim – Bristol Meyer Squibb – Gilead – Glaxo-SmithKline – Merck Sharp & Dohme-Chibret – Pfizer – Roche – Sanofi Pasteur – Schering-Plough – Tibotec.