

Avec, au bas mot, 1 % de la population française et 2,5 % de la population mondiale concernés, l'hépatite C est une réalité épidémiologique indiscutable. Une réalité qui suit une dynamique en certains points superposable à celle du VIH, et qui explose notamment chez les usagers de drogues en grande précarité d'Europe centrale et orientale.

« Classiquement », il est admis que l'hépatite C n'est pas une infection sexuellement transmissible...! Et les discours de prévention à l'égard des couples sérodiscordants pour le VHC se veulent, dans l'ensemble, rassurants – mais néanmoins hétérogènes selon que l'intervenant est infectiologue, hépatologue, ou acteur associatif.

Tout aussi « classiquement », il est acquis que l'infection à VHC est compliquée et aggravée par la présence du VIH. Une situation de coinfection qui concerne un séropositif pour le VIH sur trois en Europe, comme cela a été montré lors de la première conférence euro-

péenne de consensus sur ce thème, qui s'est tenue à Paris les 1^{er} et 2 mars.

Mais ces deux « classiques » de l'infection à VHC ont connu un coup de projecteur particulier tout récemment.

Plusieurs hôpitaux parisiens ont en effet donné l'alerte à l'InVS en raison

d'un nombre anormalement élevé d'hépatites C aiguës rapportées chez

des homosexuels séropositifs. S'il ne saurait être question de réelle épidémie, cette alerte soulève néanmoins

bien des interrogations. C'est aussi l'occasion de comparer deux modèles

de transmission, et de confronter les discours de prévention qu'ils soutiennent : ceux du VIH, et ceux du VHC.

Les questions posées sont nombreuses... **Sont-ce les modifications**

de pratiques sexuelles sous couvert de la prévention du VIH qui conduisent à un accroissement du

risque VHC ? Ou bien y a-t-il une évolution de la pathogénicité du

VHC dans certaines populations

aux pratiques sexuelles plus agressives ? L'accroissement des cas d'hépatites C

aiguës chez les personnes atteintes par le VIH correspond-il à une modification des

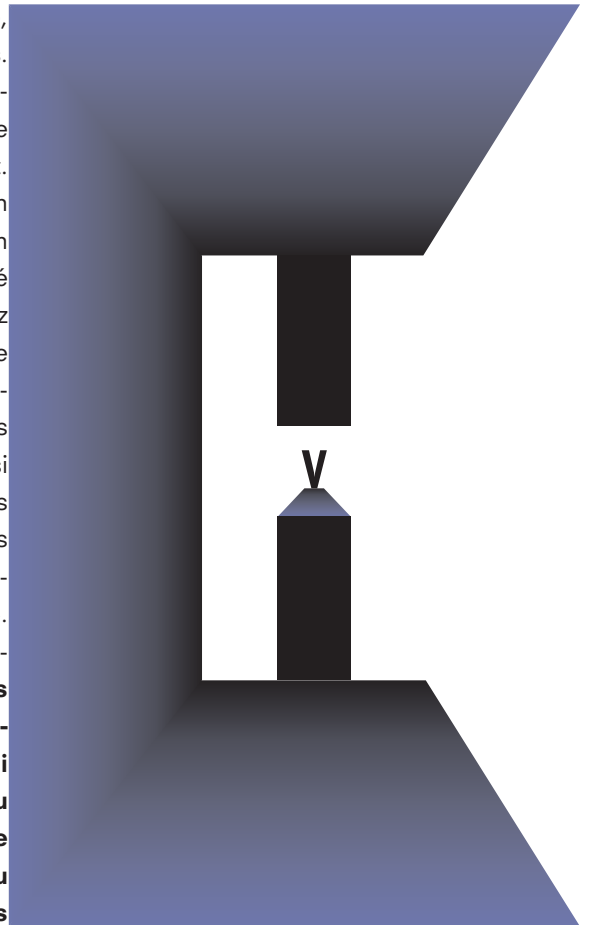
pratiques, ou à un accroissement du dépistage ?

Autant d'interrogations, actuellement encore sans réponse, qui nous ont semblé justifier un dossier spécial au sein de cette 120^e livraison de *Transcriptases* (p. 14).

Sans compter que ce numéro est aussi l'occasion de faire le point sur la prise en charge des coinfections VIH-VHC (p. 21), ou d'interroger les pistes de traitements des patients atteints par le VHC non répondeurs (p. 10).

Mais l'actualité, c'est aussi la réouverture d'un débat sur le dépistage systématique du VIH, avec la publication de deux études coût-efficacité, dont la presse généraliste s'est fait l'écho, et sur lesquelles *Transcriptases* se devait de se pencher (p. 2).

- Gilles Pialoux



Coût-efficacité du dépistage systématiquement proposé

2

Mélanie Heard
Pistes (Paris)
Nathalie Beltzer
ORS (Paris)

Deux études coût-efficacité publiées dans le *New England Journal of Medicine* montrent que le dépistage du VIH proposé en routine dans la population générale américaine permettrait, à un coût raisonnable, d'améliorer la survie des personnes infectées et de réduire le taux de nouvelles contaminations. Les auteurs recommandent des politiques de dépistage plus « agressives » au CDC, qui a d'ores et déjà annoncé qu'il réviserait ses recommandations nationales en matière de dépistage d'ici 2007.

Le titre de l'éditorial du *New England* est sans appel : « *le dépistage en routine du VIH est recommandé et coût-efficace* ». De quoi éveiller l'intérêt, quand on sait combien le débat sur le dépistage systématique du VIH en population générale est sensible. En France et dans les pays occidentaux, depuis les années 1980, il existe un consensus des milieux associatif, scientifique, et politique, pour dire que le dépistage systématique du VIH, même volontaire, serait inutile voire contre-pro-

ductif. Contre-productif parce qu'il risquerait de détourner les individus les plus à risque du système de soins, par crainte de la stigmatisation. Et inutile compte tenu de la faible prévalence de l'infection, et compte tenu du fait qu'un dépistage précoce n'entraînait, à l'époque, en l'absence de traitement, presque aucun bénéfice, ni individuel ni collectif.

Transcriptase publiait d'ailleurs en 1993 une brève synthèse du rapport sur le dépistage du VIH écrit par l'association Epiter, qui concluait : « *L'instauration du dépistage systématique en population générale ne peut donc pas se justifier sur la base des connaissances épidémiologiques actuelles* »¹.

Il est donc particulièrement intéressant que cette question soit posée à nouveau aujourd'hui. Il est clair en effet que la donne a profondément changé avec l'arrivée de traitements efficaces. Les analyses sur l'efficacité du dépistage systématique sont plutôt anciennes et n'ont pas été développées, de fait, dans le nouveau contexte thérapeutique des multithérapies. Le fait que le dépistage n'apportait pas de possibilité d'intervention bénéfique était un



Expanding HIV screening in the United States – an analysis of cost-effectiveness
Paltiel D.A., Weinstein M.C., Kimmel A.D., Seage III G.R., Losina E., Hong Z., Freedberg K.A., Walensky R.P.
The New England Journal of Medicine, 2005, 352, 586-95

Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy
Sanders G.D., Bayoumi A.M., Sundaram V., Bilir S.P., Neukermans C.P., Rydzak C.E., Douglass L.R., Lazzeroni L.C., Holodniy M., Owens D.K.
The New England Journal of Medicine, 2005, 352, 570-85

1 - Lert F, Goldberg M
« Le dépistage systématique du VIH en population générale est inutile : une synthèse des connaissances épidémiologiques »
Transcriptase, n° 13, 2-4

2 - Fleming PL, et al. « Tracking the HIV epidemic: current issues, future challenges » *Am J Public Health*, 2000, 90, 1037-41

3 - « Advancing HIV prevention: new strategies for a changing epidemic – United States, 2003 » *MMWR*, 2003, 52, 329-32; www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5215a1.htm

4 - Neal JJ, Fleming PL « Frequency and predictors of late HIV diagnosis in the United States, 1994 through 1999 » 9^e CROI, Seattle, February 24-28, 2002, abstract

5 - Zaric GS, et al. « The cost effectiveness of voluntary prenatal and routine newborn HIV screening in the United States » *JAIDS*, 2000, 25, 403-16
Bos JM, et al. « Routine HIV screening of sexually transmitted disease clinic attendees has favourable cost-effectiveness ratio in low HIV prevalence settings » *AIDS*, 2002, 16, 1185-7

6 - voir Bouillon K « Qu'est-ce que l'évaluation économique ? » *Transcriptases*, 2005, 119, 20-21

7 - Freedberg KA, et al. « The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy in HIV disease » *NEJM*, 2001, 344, 824-31

argument majeur pour conclure à son inutilité. Or aujourd'hui le bénéfice d'une prise en charge précoce est crucial, à un double niveau : l'accès aux traitements permet *a priori*, au niveau individuel, de prolonger l'espérance de vie, et, au niveau collectif, de réduire la diffusion de l'épidémie. Le trop grand nombre de dépistages tardifs, aux Etats-Unis comme en Europe, constitue donc pratiquement un scandale sanitaire.

Aux Etats-Unis, on estime que près d'un tiers des personnes séropositives ignoreraient leur statut (280 000 pour 900 000 personnes séropositives)². Selon les dernières recommandations du CDC, qui déclarait en 2003 vouloir faire du dépistage du VIH un acte de routine en milieu hospitalier, il faut que tout patient qui déclare des comportements à risque se voie proposer un dépistage en milieu hospitalier³. Reste que plus de 41 % des personnes nouvellement diagnostiquées développent un sida dans l'année⁴. C'est bien le point de départ des deux études américaines qui viennent de paraître dans le *New England*, financées en partie par des fonds fédéraux. Bien qu'il existe des études montrant le caractère coût-efficace d'un dépistage renforcé auprès de certaines populations à risque⁵, la question d'un dépistage en routine à l'ère des multithérapies antirétrovirales n'avait jamais été ainsi posée.

Pour y répondre, les deux études parues dans le *NEJM* proposent une analyse coût-efficacité du dépistage systématique à partir de deux modélisations différentes, et en tenant compte du nouveau contexte épidémique et thérapeutique. Les deux équipes ont construit deux modèles très différents, mais leurs résultats sont largement convergents en faveur du caractère coût-efficace du dépistage en routine. Les résultats sont dans les deux études présentés en termes de coût par QALY (Quality Adjusted Life Year). Globalement, l'ensemble des stratégies de dépistage envisagées conduit à un coût par QALY inférieur à 50 000 \$, seuil qui définit communément une stratégie de prévention comme étant coût-efficace⁶.

Comme le souligne Samuel Bozette, de la Rand Corporation, qui commente les deux études dans un éditorial, il faut distinguer deux niveaux d'efficacité du dépistage. A un premier

niveau qui est celui de la personne contaminée, l'intérêt du dépistage se mesure en qualité de vie gagnée grâce à la prise en charge thérapeutique. A un deuxième niveau, et dans une perspective de santé publique, l'intérêt du dépistage c'est que la prise en charge des personnes atteintes permet de les aider à changer leurs comportements, et aussi de diminuer leur contagiosité : deux outils *a priori* intéressants pour lutter contre la diffusion du virus.

Une micro-simulation : l'étude de Paltiel

David Paltiel, du département d'épidémiologie de Yale, a créé, en partenariat avec des épidémiologistes de Harvard, un modèle informatique permettant de comparer les pratiques actuelles de dépistage aux Etats-Unis avec un dépistage en routine. Quatre modalités de dépistage en routine sont évaluées : un dépistage unique, ou bien répété tous les cinq ans, tous les trois ans, et tous les ans. Les auteurs utilisent un modèle mathématique de micro-simulation (Cost-effectiveness of Preventing Aids Complication model⁷) permettant d'estimer l'impact en termes de coût-efficacité du test de dépistage proposé en routine comparé à la pratique actuellement en vigueur aux EU qui conduit essentiellement à un recours trop tardif ou seulement lors de maladies opportunistes (la durée moyenne qui sépare aujourd'hui aux Etats-Unis la contamination du dépistage était évaluée à 5 ans).

Trois groupes de population étaient définis en fonction du taux de prévalence de séropositifs non connus et de leur incidence annuelle : le premier groupe défini par un risque élevé, un second défini par le seuil recommandé par le CDC pour un dépistage systématique (1 % de personnes séropositives non dépistées), et enfin le dernier dont les taux de prévalence et d'incidence sont proches de ceux de la population générale américaine (0,1 % de personnes séropositives non dépistées).

Les différentes données nécessaires à la modélisation – caractéristiques de la maladie, efficacité des traitements, importance des effets secondaires, coûts et indices de qualité de vie... – proviennent d'études de cohortes, d'essais cliniques, d'enquêtes nationales ou encore

de publications récentes. Les autres variables qui sont prises en compte dans le modèle sont : la sensibilité et la spécificité des tests, les taux d'acceptation du test et de retrait des résultats, le coût du counseling pré et post test, et les résultats virologiques et immunologiques des traitements.

Une cohorte « reconstruite » : l'étude de Sanders

L'étude coût-efficacité de Gilian Sanders repose sur un modèle de Markov qui permet de simuler différents indicateurs à partir d'une cohorte de patients suivis tout au long de leur vie. Ce modèle prend en compte les caractéristiques de la maladie, les coûts et les conséquences liés à la transmission du virus, et les coûts et les conséquences des traitements des patients dépistés séropositifs.

À l'inverse de la démarche de Paltiel, le modèle porte ici sur une cohorte « reconstruite » issue de la population générale pour identifier des évolutions individuelles typiques. La situation de base concernait une population où la prévalence des personnes séropositives qui ignorent leur statut serait de 1 %. Bien que la prévalence de personnes séropositives qui ignorent leur statut soit largement inconnue, les auteurs estiment qu'elle se situe de façon probable au-dessus de 0,05 % dans la plupart des milieux (grâce à une étude sérologique en aveugle réalisée chez des patients non sélectionnés dans six services du système de soins du ministère des anciens-combattants, où la prévalence de séropositifs non diagnostiqués se situait entre 0,13 % et 2,9 %).

Efficacité curative individuelle

Les deux études commencent par s'intéresser à l'intérêt de la systématisation du dépistage du point de vue des personnes séropositives. Le prérequis commun des deux équipes est qu'un patient qui retire le résultat de son dépistage positif est un patient qui aura accès aux soins. L'efficacité se mesure ici aux effets du dépistage et de l'accès aux traitements sur la personne : diminution de la répllication virale, amélioration du système immunitaire, et réduction des effets secondaires des traitements, amélioration de la qualité de vie.

De fait, avec un dépistage en routine, le nombre de personnes dépistées au moment d'une infection opportuniste chuterait. Dans l'étude de Sanders, l'analyse du cas typique modélisé montre que le fait de dépister tous les patients suffisamment tôt pour débiter la multithérapie lorsque les CD4 sont à 350 mm³ permettait de gagner 1,5 année de survie par rapport aux pratiques actuelles de dépistage, où les patients commencent le traitement avec, en moyenne, 175 CD4/mm³.

Du coup, la perte de chances que représente un dépistage tardif suffit à rendre coût-efficace le dépistage en routine : c'est le cas chez Paltiel lorsque la prévalence de séropositifs non connus est supérieure à 1 % ; mais chez Sanders un dépistage en routine au cours de la vie est coût-efficace même si la prévalence de personnes séropositives qui s'ignorent est de 0,5 %, avec un ratio à 50 000\$ par QALY.

Ces résultats en faveur du caractère coût-efficace du dépistage systématique deviennent encore plus nets dans les deux études lorsque l'on ne considère plus seulement les bénéfiques au niveau de la personne séropositive, et que l'on incorpore dans le modèle les données qui concernent la diffusion ultérieure du virus.

Efficacité de santé publique

Passant du niveau individuel à une perspective de santé publique, les deux études incorporent à leurs données sur l'évolution de la santé des personnes contaminées un second niveau d'analyse, qui concerne les bénéfiques du dépistage en termes de réduction de la transmission. Ici l'efficacité concerne donc davantage la maîtrise de l'épidémie par une réduction des nouvelles contaminations.

Et malgré la différence de leurs démarches, les deux équipes démontrent que le dépistage en routine est alors coût-efficace même en population générale.

Pour l'équipe de Sanders, lorsque l'on prend en compte les coûts et les bénéfiques du dépistage, non seulement pour les individus dépistés, mais aussi pour les partenaires sexuels, le dépistage est coût-efficace même dans une population où la prévalence de personnes séropositives qui s'ignorent est inférieure à 0,05 %. Pour évaluer la transmission aux partenaires

8 - Caceres CF, et al.
« Male homosexual
transmission of HIV-1 »
AIDS 1994, 8,
1051-61

9 - de Vincenzi I
« A longitudinal study
of human
immunodeficiency
virus transmission
by heterosexual
partners »
NEJM, 1994, 331,
341-6

sexuels il prend en compte les variables suivantes : sexe, type d'activité sexuelle, nombre de partenaires, connaissance du statut, efficacité du counseling, charge virale. La démonstration repose sur l'évaluation du nombre moyen de partenaires contaminés : une personne séropositive contaminera, en moyenne, dans sa vie, 1,12 partenaire s'il s'agit d'un homme homosexuel⁸, 0,42 partenaire s'il s'agit d'un homme hétérosexuel, et 0,14 s'il s'agit d'une femme hétérosexuelle⁹. Ces chiffres diminuent dans une population où un dépistage systématique aurait été proposé : on obtient, respectivement, 0,95, 0,35, et 0,12 partenaire contaminé.

Selon ce modèle, le nombre de transmissions secondaires dépend de l'efficacité du counseling, de la diminution de la charge virale sous antirétroviraux, et de la charge virale standard au moment de la transmission. Par exemple, si l'on estime que le counseling post-test permet de voir diminuer ne serait-ce que de 10 % les comportements à risque, le dépistage est coût-efficace (20 000\$ par QALY).

▴ Dans l'étude de Paltiel, le nombre de transmissions secondaires était calculé à partir de données hypothétiques en fonction des conséquences à la fois virologiques et comportementales de la prise en charge thérapeutique. Avec les pratiques actuelles de dépistage dans les populations à risque élevé, l'équipe de Paltiel considère qu'il y aura entre 44 000 et 60 000 transmissions secondaires pour 100 000 participants au programme de dépistage. Un seul dépistage de routine permettrait d'en éviter 300. Avec un dépistage tous les cinq ans, on en éviterait 2 700, et avec un dépistage tous les cinq ans, 5 100. Dans la population générale, avec les pratiques existantes de dépistage, on s'attendra à compter entre 780 et 1 050 transmissions secondaires pour 100 000 sujets ; un dépistage unique au cours de la vie permettrait d'en éviter jusqu'à 10.

L'équipe de Paltiel reconnaît toutefois que ces données sur la transmission secondaire nécessitent des investigations plus poussées, notamment les effets du dépistage sur les comportements à risque. D'autre part, Paltiel note que ces données font l'impasse sur le poids éventuel de la stigmatisation sur les comportements sexuels des personnes séropositives. L'occasion, au

demeurant, de pointer le déficit actuel de données quantifiées sur les effets de la stigmatisation, et notamment sur son impact sur l'acceptabilité du dépistage.

Nouvelle donne, nouveaux enjeux

Dans ces colonnes, en 1993, France Lert et Marcel Goldberg listaient cinq critères épidémiologiques classiques permettant de juger de l'intérêt d'un dépistage : la fréquence et la gravité de la maladie ; une période préclinique pour mettre en œuvre une intervention précoce ; un test avec une valeur prédictive satisfaisante ; enfin, l'existence d'une intervention utile et efficace, et une bonne acceptabilité du dépistage. L'argument le plus souvent avancé contre le dépistage en population générale concerne la valeur prédictive des tests, la spécificité diminuant avec la prévalence. C'était l'un des arguments majeurs du rapport Epiter déjà cité. Cet argument est ici fragilisé par les données de Sanders, qui souligne la très bonne spécificité des tests (Elisa et confirmation Western Blot). Les faux positifs étaient rares dans son étude, avec 0,48 cas pour 100 000 testés et une prévalence de 0,1 %. Par ailleurs, dans l'étude de Paltiel, qui comparait les tests Elisa et des tests rapides, les résultats n'étaient pas sensibles aux tests, ni même au coût en termes de qualité de vie du préjudice subi par les faux positifs.

L'autre argument avancé contre le dépistage systématique, c'était l'absence d'intervention précoce utile et efficace, en d'autres termes l'absence de traitements. C'est bien le changement de contexte épidémique et thérapeutique qui justifie aujourd'hui ces deux études, et qui explique la nouveauté de leurs résultats en faveur du dépistage.

Transcriptase signalait en 1993 la nécessité pour la réflexion sur le dépistage de « se prêter au jeu d'une actualisation régulière » : l'expertise rendue dans le *NEJM*, même si elle modélise des données américaines, invite à un nouveau débat en France. Avec peut-être pour point de départ ce que France Lert et Marcel Goldberg concluaient en 1993 dans ces colonnes : « Les indications épidémiologiques du dépistage généralisé n'étant pas réunies, il

n'y a pas lieu d'en débattre à nouveau. Mais c'est à l'inverse si les critères épidémiologiques étaient favorables que la discussion des autres arguments, notamment éthiques, prendrait toute son importance pour savoir s'il y a lieu ou non de prendre la décision de systématiser le dépistage ».

Un débat éthique qui devra s'appuyer sur ces nouvelles données, mais aussi sur d'autres aspects du problème que ces deux études n'explorent pas. Il y a d'abord la question des effets du dépistage sur les comportements à risque, question qui a pu faire l'objet de nombreuses intuitions mais qui manque de données. Dans le registre plus spécifique de l'économie de la santé, ces deux études n'évoquent pas de possibles conséquences indirectes positives du dépistage comme la moindre perte de productivité du travail des personnes atteintes ou le gain en termes de réduction des IST. Il serait également possible d'approfondir

mieux les effets négatifs possibles du dépistage, comme par exemple les pertes de productivité des soignants, davantage pris par le counseling et le dépistage.

Il manque enfin, de l'aveu même des auteurs, une étude sur l'acceptabilité du dépistage, sur la compliance des individus, et en particulier de ceux qui ont le plus de comportements à risque. Sans compter une limite importante dans l'interprétation de ces études, de l'aveu même des auteurs : elles modélisent une situation *idéale* où un résultat positif déboucherait automatiquement sur un accès optimal aux traitements... une chronologie qui est malheureusement loin d'être la règle. - **Mélanie Heard, Nathalie Beltzer**

Le projet **TranscriptaseS** est né de la nécessité d'une approche pluridisciplinaire du VIH et des virus des hépatites enrichie par une ouverture à la problématique Nord-Sud.

C'est une équipe de chercheurs, cliniciens de ville et hospitaliers, médecins de santé publique,

économistes, documentalistes, journalistes et graphistes qui s'associent pour améliorer la diffusion de la connaissance scientifique, sur un mode transdisciplinaire et interactif.

Avec le soutien d'organismes publics ou privés, nous pouvons proposer un journal sans publici-

té à un prix inférieur à celui de la plupart des revues scientifiques, mais votre participation est **indispensable**; c'est aussi, pour nous, une évaluation de votre intérêt pour cette revue. Renvoyez **aujourd'hui** votre demande d'**abonnement**. Votre soutien est la condition de notre réussite.

JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

code postal

ville

pays

abonnement	France, UE	autres pays	
individuel	38 €	53 €	1 an
	60 €	83 €	2 ans
organismes	53 €	68 €	1 an
	83 €	106 €	2 ans
étudiants	30 €	45 €	1 an
	45 €	76 €	2 ans
abonnements de soutien	76 €	90 €	2 ans

Chèques (pour la France) ou virements à l'ordre de PISTES, à retourner Tour Maine-Montparnasse, BP 54 75755 Paris Cedex 15.

identification internationale
IBAN : FR76 30003 03340 00050560873 62
adresse swift : sogefrpp

VIH – SENEGAL

Influence du type de migration sur les comportements à risque

7



Les migrants face au sida : entre gestion des risques et contrôle social. L'exemple de la vallée du fleuve Sénégal
Lalou R., Piché V.
Population, 2004, 59(2), 233-268

Les démographes Richard Lalou et Victor Piché reviennent sur la question des effets des phénomènes migratoires sur l'épidémie. Leur étude au Sénégal montre que la migration aurait un effet inhibiteur sur les pratiques sexuelles au retour, et serait ainsi protectrice. Une piste qui mérite néanmoins quelques nuances.

Depuis le début de l'épidémie, la littérature accorde une place importante aux liens entre migration et sida, en favorisant deux approches distinctes : l'une épidémiologique ; l'autre psychosociale et sociologique. Les études épidémiologiques ont permis de montrer, en Afrique subsaharienne, des associations claires entre la dynamique spatiale de l'épidémie et certains types de déplacements (migrations de travail, migrations forcées, etc.). L'approche psychosociale s'est, quant à elle, attachée à montrer comment la migration pouvait être source de vulnérabilité et susciter un changement de comportements sexuels des migrants dans le sens d'une prise de risque accrue (multipartenariat, prostitution).

*Nathalie Lydié
Inpes (Saint-Denis)*

Dans leur étude parue dans *Population*, Richard Lalou, de l'IRD, et Victor Piché, de l'Université de Montréal, se proposent d'aller au-delà de ces lectures jugées « trop simplement naturalistes » et, pour cela, de revisiter la question de la relation entre la mobilité et la diffusion du sida en milieu de retour. Deux hypothèses structurent leur recherche : la première stipule que les liens entre la migration et les comportements sexuels à risque sont différenciés selon le contexte social dans lequel s'effectue le retour des migrants ; la seconde que les liens entre la migration et les comportements sexuels à risque sont différenciés selon le type de migration.

Pour vérifier ces hypothèses, les auteurs s'appuient sur une étude réalisée en 2000 au Sénégal auprès d'un échantillon de 1 320 personnes résidant sur des sites aux contextes socio-économiques contrastés. Le premier site, Richard-Toll, est une zone urbaine qui abrite une importante entreprise agroalimentaire ; c'est un lieu ouvert (nombreuses migrations saisonnières) et ethniquement diversifié. A l'inverse,

le site de Matam est rural et ethniquement homogène; il se caractérise aussi par une mobilité forte et ancienne de ses habitants vers l'étranger.

Pour vérifier l'hypothèse de l'influence du type de migration sur le comportement, trois formes de mobilité ont été distinguées: (i) la migration internationale, soit un déplacement d'au moins six mois en dehors du Sénégal entre 1985 et 2000, (ii) la migration interne, soit un déplacement d'au moins six mois à l'intérieur du Sénégal entre 1985 et 2000 et (iii) le déplacement temporaire de courte durée, soit une absence supérieure à une nuitée mais inférieure à trois mois au cours du trimestre qui a précédé l'enquête.

Pour compléter leurs analyses, les auteurs ont recueilli des informations sur le comportement sexuel des individus, notamment le nombre et les caractéristiques des relations entretenues au cours des douze derniers mois. A partir de ces données, ils ont construit un indicateur de risque en trois modalités: la valeur 0 qualifie les comportements d'évitement du risque par fidélité au partenaire régulier ou au conjoint, la valeur 1 les comportements d'évitement du risque par protection (utilisation systématique du préservatif avec les partenaires occasionnelles) et la valeur 2 une prise de risque.

Finalement, la relation entre l'expérience migratoire et les conduites sexuelles a été analysée à l'aide de régressions multinomiales réalisées pour les deux zones séparément, pour les hommes uniquement en raison du faible nombre de femmes ayant déclaré des partenaires occasionnels.

Les modèles montrent que l'expérience de la migration est associée très diversement au comportement sexuel, en fonction du type de migration et du lieu d'enquête. En zone rurale (Matam), par rapport aux personnes non mobiles, les habitants qui ont effectué une migration internationale sont plus susceptibles d'avoir une sexualité limitée à la relation avec un partenaire régulier (RR = 10,3; $p = 0,042$) alors que ceux qui ont effectué une migration interne adoptent davantage un comportement de protection en utilisant le préservatif dans les relations occasionnelles (RR = 8,6; $p = 0,024$). Le choix de la fidélité par les migrants interna-

tionaux est expliqué par le souci du migrant qui revient de l'étranger de respecter les normes sociales de la communauté après une longue absence. Ce comportement relèverait donc d'une stratégie d'évitement d'un risque de stigmatisation par une adhésion renforcée aux normes alors que le migrant interne jouirait d'une plus grande liberté, sa migration soulevant moins d'enjeux en termes sanitaires et sociaux.

Dans la zone urbaine de Richard-Toll, aucune variable explicative introduite dans le modèle n'explique les comportements, en dehors du statut matrimonial dont l'effet protecteur n'est pas spécifique (effet également présent dans le modèle de Matam). Ces résultats semblent donc valider les hypothèses de recherche préalablement énoncées. Ils amènent les auteurs à conclure que l'expérience migratoire n'est pas un problème majeur de diffusion du sida au niveau de la communauté et que cet état de fait peut contribuer à expliquer la stabilité de la prévalence du VIH (autour de 2 %) dans la région de Matam entre 1990 et 2002.

▮ Si aucun argument fort ne permet d'aller à l'encontre de cette conclusion, l'adhésion du lecteur à celle-ci repose cependant davantage sur la richesse des arguments avancés (notamment les arguments contextuels) ou issus d'autres analyses menées par les mêmes auteurs (très, trop nombreux?), que sur les résultats statistiques présentés dans cet article. Une première interrogation vient du fait que les auteurs mettent en perspective, dans leurs modèles, un indicateur de risque construit à partir de données comportementales dont la période de référence est les douze derniers mois, et des événements de migrations dont les plus anciens remontent à 1985. Cette distorsion temporelle rend compliquée l'interprétation des résultats, accentuée par l'absence d'information sur la biographie migratoire des individus concernés. Il est seulement indiqué que la grande majorité d'entre eux sont des migrants de retour, sans que par exemple les dates de retour ne soient précisées.

Le choix de la fidélité par les migrants internationaux est expliqué par le souci du migrant qui revient de l'étranger de respecter les normes sociales de la communauté après une longue absence

L'adhésion du lecteur repose davantage sur la richesse des arguments avancés ou issus d'autres analyses menées par les mêmes auteurs que sur les résultats statistiques présentés

La période de référence pour les comportements sexuels étant les douze derniers mois, on aurait préféré que les auteurs réduisent l'analyse aux migrants qui étaient rentrés depuis une courte durée (par exemple douze mois), plutôt que de construire un groupe dont le calendrier migratoire (et de retour) est inconnu. Dans les analyses présentées, les auteurs posent implicitement l'hypothèse que la date de la migration et du retour dans la zone d'origine n'a pas d'influence sur les effets recherchés. En d'autres termes, les auteurs mettent au même niveau les individus qui sont rentrés de migration il y a dix ans et ceux qui sont rentrés il y a six mois ou un an, et considèrent donc que ces différences de calendrier déterminent de la même manière les comportements sexuels des douze derniers mois.

Cette hypothèse paraît fragile car, si les migrants de retour réintègrent effectivement leur société d'origine dans une logique de conformité, on peut imaginer que cette volonté s'exprime dès leur retour et dans les mois qui suivent leur retour. Après avoir assuré leur intégration, on voit mal pourquoi ces derniers auraient un comportement différent des non migrants. Autrement dit : pourquoi une migration réalisée il y a dix ans aurait une influence sur le comportement sexuel des douze derniers mois ? Il est donc plus probable de penser que ce sont les migrants récemment de retour qui adoptent les comportements les plus normatifs, et c'est sans doute cet effet qui est mesuré dans le modèle de Matam.

Se pose alors la question de l'homogénéité des groupes de migrants constitués à Richard-Toll et à Matam. Les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre la migration et le comportement sexuel à Richard-Toll. Or, si on considère que le calendrier migratoire des individus influence le modèle, alors il est possible que cette absence d'association soit simplement le fait d'une différence de composition des groupes (plus de migrants revenus récemment à Matam, plus de migrations anciennes à Richard-Toll dont les effets sont difficiles à mesurer en prenant les douze derniers mois comme référence).

Par ailleurs, pour mieux comprendre l'effet de l'expérience migratoire sur les différentes stra-

tégies d'évitement du risque, les auteurs comparent, à partir de données collectées lors de cette même enquête, les proportions de migrants (internationaux et internes) qui ont eu des rapports sexuels avec des partenaires occasionnelles ou une professionnelle du sexe au cours de leur dernière migration et au cours des douze derniers mois sur les lieux de l'enquête. Les auteurs observent une réduction significative des relations avec des partenaires occasionnelles ou une professionnelle du sexe sur les lieux de l'enquête, aussi bien pour les migrants internationaux que pour les migrants internes. Ils soulignent que les résultats obtenus pour chaque zone ne sont pas globalement différents : à Matam comme à Richard-Toll, les migrants abandonnent en grande partie les relations sexuelles avec des partenaires occasionnelles.

Ces résultats s'articulent mal avec l'absence d'association observée dans le modèle de Richard-Toll, résultat, par ailleurs, peu commenté par les auteurs.

L'absence d'association entre migration et comportement sexuel dans la zone de Richard-Toll pourrait valider l'hypothèse de départ qui était que les liens entre la migration et les comportements sexuels à risque sont différenciés selon le contexte social dans lequel s'effectue le retour des migrants. Les questions précédemment soulevées n'enlèvent rien à cette hypothèse mais nécessitent peut être de la valider ; et ce d'autant plus que si les contextes économiques et migratoires de Richard-Toll et de Matam sont très différents, les attitudes et les comportements en matière de sexualité sont quant à eux très proches : même importance accordée à la virginité, même âge d'entrée dans la sexualité, faible déclaration de rapports extra-conjugaux, même fréquence d'utilisation du préservatif lors des rapports occasionnels. Au final, cet article montre bien la complexité d'étudier les liens entre migration et comportement sexuel, exercice difficile même pour deux spécialistes de la question. - **Nathalie Lydié**

VHC – AMANTADINE

La trithérapie, une solution pour les patients atteints d'hépatite C chronique non répondeurs ?

10

Dominique Capron
service d'hépto-gastroentérologie,
CHU (Amiens)

Une méta-analyse des études ayant évalué l'apport de l'amantadine dans le traitement de l'hépatite C chronique ne permet guère d'apporter de conclusions nettes en la matière, si ce n'est la nécessité d'une large étude testant l'efficacité d'une trithérapie chez des patients non répondeurs à la bithérapie.

Malgré l'amélioration importante des résultats virologiques des traitements de l'hépatite C chronique, une absence de réponse virologique prolongée est encore observée dans un peu moins de 50 % des cas. Parmi les nombreux schémas thérapeutiques essayés dans cette situation, aucun n'a jusqu'à présent donné des résultats permettant de dégager une stratégie thérapeutique adaptée. En 2000, les résultats du travail de Brillanti et coll. ont suscité des espoirs fondés sur la trithérapie associant interféron, ribavirine et amantadine, avec dans cette étude 48 % de réponses virologiques prolongées (RVP) chez des patients traités antérieurement par interféron sans résultat. De nombreuses autres études ont utilisé l'amantadine dans diverses situations, avec différents schémas thérapeutiques, et des résultats discordants.

Parmi les 107 travaux publiés sur le sujet, 31 ont été sélectionnés par Deltenre et coll. pour une

méta-analyse. Il s'agissait d'essais contrôlés randomisés, comparant un traitement antiviral comportant l'administration d'amantadine au même schéma thérapeutique sans amantadine, ayant pour critères de jugement la réponse virologique en fin de traitement, et la réponse virologique prolongée définie par l'absence d'ARN viral détectable 6 mois après la fin du traitement. Dans 17 études (13 chez les patients naïfs, 4 chez les non répondeurs), l'interféron utilisé en monothérapie était comparé à l'association interféron+amantadine ; la bithérapie (interféron+ribavirine) était comparée à la trithérapie (interféron+ribavirine+amantadine) dans 14 études (4 chez les patients naïfs, 2 chez des rechuteurs, 8 chez des non répondeurs). Une analyse globale de l'apport de l'amantadine, tous schémas thérapeutiques confondus, a été faite, ainsi qu'une étude de l'effet spécifique de la bithérapie et de la trithérapie.

Il a été procédé à une analyse globale, puis à une analyse par sous-groupes considérant séparément les patients naïfs, rechuteurs et non-répondeurs.

L'analyse globale met donc en évidence un effet favorable de l'amantadine sur le pourcentage de RVP. Parmi les sous-groupes étudiés, cet effet n'est retrouvé que chez les non



Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C : A meta-analysis
Deltenre P., Henrion J., Canva V., Dharancy S., Texier F., Louvet A., De Maeght S., Paris J.-C., Mathurin P.
Journal of Hepatology, 2004, 41, 462-73

Réponse virologique prolongée (différence moyenne en pourcentage)

	apport de l'amantadine (tous schémas confondus)	apport de la trithérapie
tous patients	3,7 % IC 95 % : [0,3 ; 7] p=0,03	8,4 % IC 95 % : [2,4 ; 13,8] p=0,002
naïfs	1,5 % IC 95 % : [-2,8 ; 5,7] NS	-0,6 % IC 95 % : [-2,8 ; 4] NS
rechuteurs		6,4 % IC 95 % : [-9,3 ; 22,2] NS
non répondeurs	8,3 % IC 95 % : [1,9 ; 14,1] p=0,01	12,7 % IC 95 % : [3,8 ; 21,6] p=0,005

répondeurs pour lesquels on peut espérer 1 RVP pour 8 patients traités par trithérapie, soit 13 %. Cet apport est certes assez minime, mais non négligeable pour cette catégorie de patients pour laquelle il n'existe pas, à l'heure actuelle, de solution thérapeutique satisfaisante. Cependant, comme le soulignent les auteurs, l'insuffisance des données descriptives ne permet pas l'étude des facteurs prédictifs de réponse qui permettrait de sélectionner les patients les plus susceptibles de tirer bénéfice de cette trithérapie.

Le génotype viral, dont l'influence sur la réponse virologique est soulignée par de nombreux auteurs, n'a pas pu être étudié. Or, les meilleurs résultats de la trithérapie sont observés dans une étude comportant un pourcentage important de patients infectés par des virus de génotype non-1¹. De même, l'existence d'une cirrhose est décrite comme un facteur défavorable à la réponse, et dans l'étude offrant les meilleurs résultats de la trithérapie, aucune RVP n'a été observée chez les patients associant génotype 1 et cirrhose¹. Le degré de fibrose n'ayant pas pu être analysé par Deltenre et coll., il est bien entendu impossible de conclure, mais il semble raisonnable de supposer que les patients avec cirrhose et/ou génotype 1 ont une faible probabilité de réponse à un nouveau traitement par trithérapie. Or, ils sont nombreux parmi les non-répondeurs, et c'est chez eux que le problème thérapeutique est le plus aigu.

Une autre difficulté dans l'interprétation et l'utilisation pratique des conclusions de cette étude est représentée par la nature des traitements reçus antérieurement par les patients

non répondeurs. Toutes les études incluses dans l'analyse, sauf deux, concernent des patients non répondeurs à l'interféron en monothérapie, et aucune, pour des raisons chronologiques évidentes, ne s'adresse à des patients n'ayant pas répondu à une bithérapie utilisant l'interféron pégylé. Dans les deux études comportant exclusivement² ou partiellement³ des patients n'ayant pas répondu à une association interféron standard et ribavirine, la trithérapie n'apparaît pas significativement plus efficace que la bithérapie.

En pratique, l'apport de la trithérapie concernerait donc les non-répondeurs à l'interféron en monothérapie, population qui à l'heure actuelle n'existe quasiment plus, et est difficilement extrapolable aux patients n'ayant pas répondu à une bithérapie.

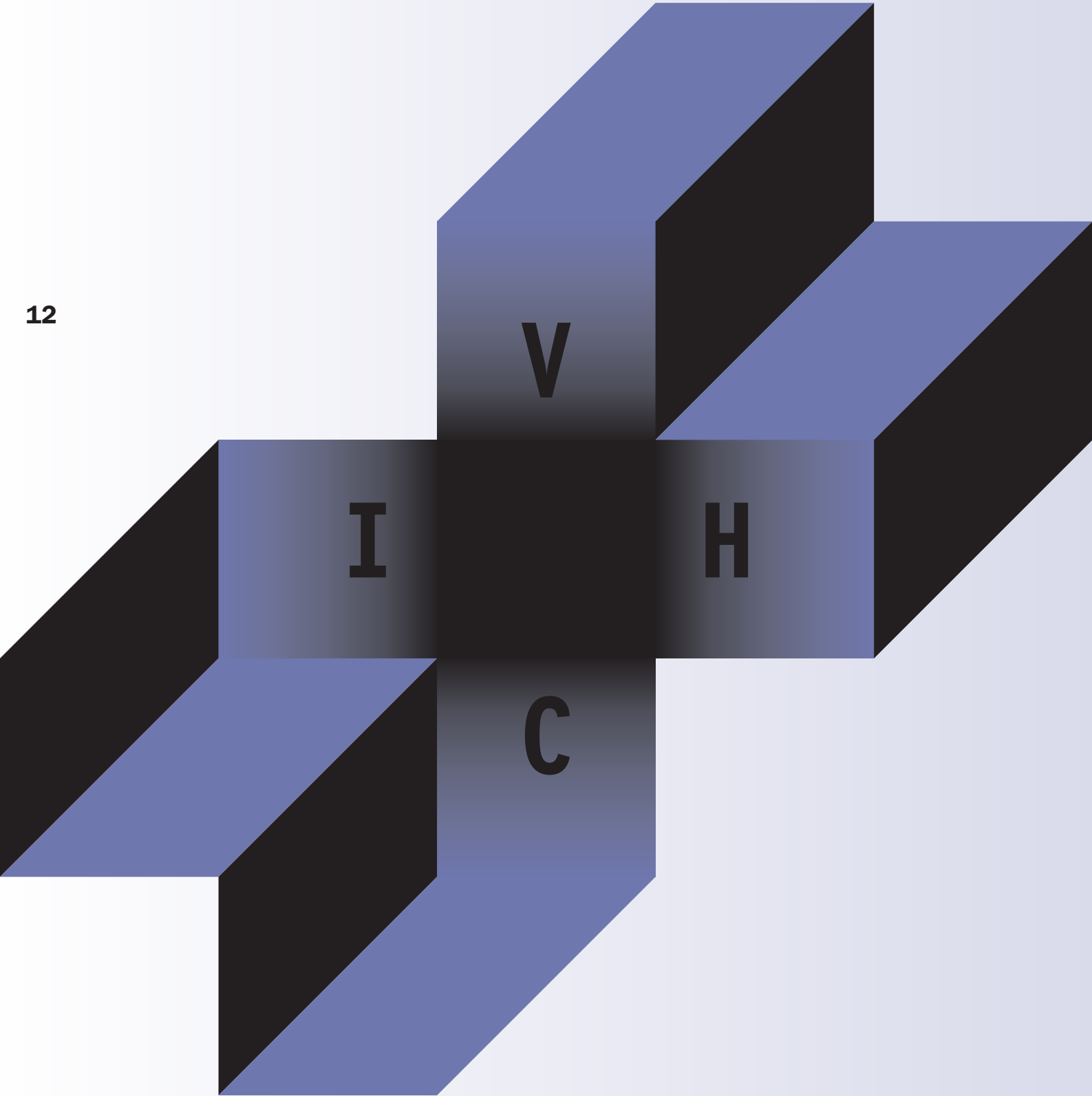
Il est certain, comme le suggèrent les auteurs, qu'une large étude est nécessaire pour tester l'efficacité d'une trithérapie associant interféron pégylé, ribavirine et amantadine chez des patients non répondeurs à la bithérapie par interféron pégylé, qui constituent actuellement le groupe pour lequel les solutions thérapeutiques sont cruellement manquantes. Une prise en compte des facteurs prédictifs de réponse, essentiellement génotype et degré de fibrose, pourrait permettre d'identifier les groupes de patients les plus susceptibles de répondre à la trithérapie, si l'efficacité de celle-ci était confirmée - **Dominique Capron**

1 - Brillianti O, Levantesi F, Masi L et al.
« Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non responsive chronic hepatitis C »
Hepatology, 2000, 32, 630-4

2 - Maynard M, Si Ahmed SN, Tavan D et al.
« BITRI (PEG): comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une trithérapie associant l'interféron pégylé a2b, ribavirine et amantadine, et d'une bithérapie associant interféron pégylé a2b, ribavirine chez les malades VHC non-répondeurs à l'association interféron/ribavirine. Résultats préliminaires »
Gastroenterol Clin Biol, 2003, 27, 755

3 - Teuber G, Pascu M, Berge T et al.
« Randomized, controlled trial with IFN-a combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C »
J Hepatol, 2003, 39, 606-13

12



C'est un débat récurrent, lancinant mais plein d'intérêt : l'adaptation des pratiques individuelles de prévention sexuelle du VIH « favorise »-t-elle d'autres infections ? Ou plus clairement : ce qui est « safe » vis-à-vis du risque VIH peut-il ne pas l'être pour d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) telles que syphilis, gonococcie... ou VHC ?

13

Parallèlement à cette question, une autre concerne avant tout les personnes atteintes par le VIH et leurs partenaires : assiste-t-on actuellement, comme ce fut le cas avec la syphilis à la fin des années 1990, à une flambée épidémique d'hépatite C aiguë chez les personnes VIH+ ?

Parce que la question est posée, *Transcriptases* a ouvert le dossier « hépatite aiguë » pour faire le point sur :

- la réalité épidémiologique, en France et ailleurs,
- les enjeux nouveaux pour la prévention,
- les traitements possibles.

dossier

Hépatite C aiguë chez le patient infecté par le VIH : quel traitement ?

14

Philippe Bonnard
Service des maladies infectieuses et tropicales,
Hôpital Tenon (Paris)

L'incidence des hépatites C aiguës chez les patients infectés par le VIH est un phénomène qui prend de l'ampleur. Plusieurs particularités distinguent ces patients :

- On ne retrouve pas parmi les patients concernés une forte proportion d'usagers de drogues. Il s'agit plutôt de patients homosexuels prenant des risques d'exposition sexuelle (cette « épidémie » d'hépatites C aiguës survient au sein de la même population chez laquelle est constatée l'épidémie de syphilis). L'interrogatoire de ces patients révèle souvent des pratiques « hard » comme le « fist-fucking » ou l'utilisation d'objets divers qui peuvent être traumatisants, comme en témoignent les perforations anales pour lesquelles certains patients consultent.
- La plupart du temps, ces patients sont traités contre le VIH, le plus souvent avec un bon bilan immunovirologique. Le discours de prévention de l'exposition au risque fait ici la preuve de son manque d'efficacité dans le temps.
- Ces hépatites C aiguës sont le plus souvent asymptomatiques. Elles sont découvertes grâce à une anomalie du bilan hépatique réalisé dans le cadre de la surveillance du traitement antirétroviral.
- Le taux de réponse virologique prolongé obtenu après traitement est moins bon que chez les patients mono-infectés.

Des cas en France...

En France, trois équipes ont publié au 1^{er} janvier 2005 ou rapporté des cohortes de patients suivis pour une infection à VIH et traités pour une hépatite C aiguë.

– L'hôpital Necker suit 10 patients infectés par le VIH, traités par interféron à différentes doses (de 10 MUI/j à 9 MUI trois fois par semaine) et durées (4 à 44 semaines), dont 2 seulement dans le cadre d'une association avec la ribavirine. Le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement est de 49 jours +/- 22. Aucune réponse virologique prolongée n'a été constatée chez ces patients.

– A la Pitié-Salpêtrière, 13 patients sont traités dont 12 par l'association de Peg-interféron + ribavirine. Le délai avant l'introduction du traitement est plus long (12 semaines [3-36]). Avec 6 mois de recul, 4 patients sur les 5 génotypes 1 ou 4 ont une réponse virologique prolongée (RVP) (3 sur 4 à un an) tandis que les patients porteurs d'un génotype 2 ou 3 ont une RVP de 100 % (6/6 patients) à 6 mois, et à un an (4/4 patients).

– L'hôpital Tenon suit 7 patients infectés par le VIH, avec un délai d'introduction des traitements de 4 semaines. Les traitements débutés sont variables (de 10 MUI/j d'interféron seul pendant 1 mois à 6 mois de IFN peg+ribavirine). Les patients porteurs des génotypes 1 et/ou 4d présentent des réponses médiocres avec 70 % de RVP 6 mois après l'arrêt du traitement mais 50 % de RVP seulement un an après l'arrêt du traitement. Par contre, 100 % des patients porteurs de génotype 3 ont une RVP six mois après l'arrêt des traitements.

Etablir les enjeux pour la prévention

Assisterait-on à une épidémie d'hépatite C chez les homosexuels séropositifs ? Rien n'est moins sûr, mais l'InVS a néanmoins lancé une étude exploratoire des cas récents d'hépatite C aiguë, diagnostiqués chez des homosexuels infectés par le VIH, et rapportés en région parisienne. Cette étude essentiellement qualitative, avec des renseignements cliniques et surtout un auto-questionnaire anonyme de pratiques. L'alerte avait été lancée par certains centres hospitaliers parisiens, après plusieurs cas de patients qui ne présentaient aucun des « facteurs classiques » de risque de transmission du VHC.

L'occasion de revenir sur les messages de prévention vis-à-vis d'une infection par le VHC classiquement « faiblement » transmissible par voie sexuelle.

Il y a plusieurs hypothèses d'explication à cette multiplication des cas d'hépatite C aiguë associés au VIH : modification du VHC devenu plus pathogène ? Apparition d'un génotype à la fois plus pathogène et plus difficile à traiter ? Augmentation des pratiques sexuelles à risque, notamment de pratiques agressives avec contact sanguin lors des rapports ?

Certaines études, qui ne différencient pas les populations hétérosexuelles, homo et bisexuelles, font état d'une proportion de transmission par voie sexuelle de 0 % à 20 %. Les modifications des attitudes individuelles de pré-

vention n'expliqueraient pas tout dans la question épidémiologique actuelle. Par exemple, ce qui est « safe » pour le VIH ne l'est pas forcément pour d'autres infections sexuellement transmises, comme la blennorragie ou la syphilis. Reste à savoir si cela peut être le cas pour le VHC.

On le sait, l'infection par le VIH augmente les risques de transmission du VHC et accélère, aggrave aussi l'histoire naturelle de l'hépatite C. Globalement, la prise en charge du VHC est rendue plus complexe par la présence du VIH. Il faudra désormais porter un effort médical, en ville comme à l'hôpital, sur la prévention et le dépistage. Notamment parce qu'il existe des possibilités de traitement au stade aigu de l'infection par le VHC. Même si, en la matière, les premiers résultats thérapeutiques avec le génotype 4 du VHC apparaissent bien décevants. Si les études confirment l'alerte, il va falloir repenser aux termes utilisés dans la prévention du VHC. La prévention du VIH doit-elle se doubler d'un discours de prévention du VHC ? Aujourd'hui, les messages sur la contamination ne s'adressent qu'aux hétérosexuels. Il faudra sans doute clarifier le discours des experts, infectiologues, hépatologues... sur les modes de transmission du VHC.

En ce qui concerne le VHC, l'accès aux soins est donc un enjeu majeur. - G.P.

... mais aussi à l'étranger

Il ne s'agit pas d'un phénomène limité à l'hexagone car plusieurs pays européens ont rapportés des séries de patients similaires.

– En Italie, G. Calleri suit 31 patients mono-infectés par le VHC, sans infection par le VIH. Le traitement repose sur l'association de IFN peg (1,5 µg/kg/semaine) et de ribavirine (traitement débuté entre 4 et 90 jours après le diagnostic de l'infection aiguë). Parmi les 17 génotypes 1 et 4 (mais avec seulement 3 génotypes 4), 62 % avaient une RVP à 6 mois de l'arrêt du traitement. Par contre, 80 % des patients porteurs

d'un génotype 2 ou 3 avaient une RVP à 6 mois de l'arrêt du traitement.

– A Londres, 38 patients co-infectés VIH sont suivis pour une hépatite C aiguë. 25 % de séroconversions spontanées ont été constatées (!!). Le traitement proposé est l'association IFN peg (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine. Parmi les 16 patients qui ont été traités, 7 ont atteint un an de traitement avec un taux de réponse de 70 % à l'arrêt du traitement (répartition des génotypes inconnue).

– En Allemagne, 22 patients co-infectés (dont

16

50 % de génotypes 1, 20 % de génotypes 4 et 30 % de génotypes 2 et 3) sont suivis pour une hépatite C aiguë. Le délai médian entre le début du traitement et le diagnostic de l'infection est d'un mois. 18 patients ont été traités (la moitié par du IFN peg seul, l'autre par l'association IFN peg+ribavirine). Les taux de réponse, difficilement comparables aux autres études car donnés ici à la fin du traitement, sont de 9 réponses virologiques sur 11 génotypes 1 et 4, et de 80 % chez les 6 patients porteurs d'un génotype 2 ou 3.

Des recommandations floues

Les recommandations en termes de traitement de l'hépatite C aiguë ne sont pas claires, *a fortiori* chez les patients infectés par le VIH. La conférence de consensus française de 2002 recommande l'interféron en monothérapie

(5 MUI/J pendant 4 semaines puis 5 MUI 3 fois par semaine pendant 20 semaines, ou 10 MUI/J jusqu'à normalisation des transaminases, observée après 3 à 6 semaines dans la seule étude disponible).

Les recommandations du National Institute of Health estiment que les taux de réponse virologiques pourraient être de l'ordre de 80 % mais soulignent que les cohortes sont petites et surtout que les traitements sont hétérogènes dans le choix des molécules et la durée des traitements.

Quoi qu'il en soit, l'incidence des hépatites C aiguës chez les patients infectés par le VIH augmente et la prise en charge n'est pas consensuelle. Les délais entre le diagnostic et le début du traitement ne sont pas définis, de même que les molécules à utiliser et la durée du traitement.

- Philippe Bonnard

Le traitement de l'hépatite C aiguë chez le sujet immunocompétent

Stéphane Lévy
Hôpital Gouin (Clichy)

Chez le sujet immunocompétent, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), comparée aux autres infections par les virus des hépatites A ou B, a comme caractéristique principale un risque élevé d'évolution vers une hépatite chronique puis vers la cirrhose et ses complications (dont le carcinome hépato-cellulaire). De ce fait, l'indication théorique du traitement antiviral précoce de l'infection aiguë par le VHC fait l'objet d'un consensus¹. *A contrario*, la possibilité d'une guérison spontanée et probablement définitive (jusqu'à 55 %

des cas) ne doit pas faire débiter trop tôt un traitement antiviral coûteux responsable de nombreux effets indésirables. Des critères pronostiques de guérison spontanée ont été décrits mais sont le plus souvent inapplicables en pratique clinique (l'évolution plus souvent favorable des hépatites C aiguës symptomatiques avec ictère est actuellement controversée)².

1 - Treatment of hepatitis C Paris 27-28 Février 2002
Ann Med Intern (Paris), 2002, 153, 467-77

2 - Mondelli MU, Cerino A, Cividini A « Acute hepatitis C: diagnosis and management » J Hepatol, 2005 (in press)

L'hépatite C aiguë est rare et de diagnostic difficile. En l'absence de guérison spontanée, un traitement antiviral permet d'éviter le passage à la chronicité. Le schéma thérapeutique idéal (posologie et durée en particulier) n'est pas consensuel.

3 - Licata A, Di Bona D, Schepis F et al. « When and how to treat acute hepatitis C ? » *J Hepatol*, 2003, 39, 1056-62

4 - Zekry A, Patel K, McHutchison J « Treatment of acute hepatitis C infection : more pieces of the puzzle ? » *J Hepatol*, 2005, 42, 293-6

5 - Broers B, Helbling B, François A et al. « Barriers to interferon alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C » *J Hepatol*, 2005, 42, 323-8

6 - Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. « Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance » *Gastroenterology*, 2003, 125, 80-8

7 - Rocca P, Bailly F, Chevallier M et al. « Early treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b or interferon alpha-2b plus ribavirin : study of sixteen patients » *Gastro Clin Biol*, 2003, 27, 294-9

8 - Kamal SM, Ismail A, Graham CS et al. « Pegylated interferon in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus specific T cell Response kinetics » *Hepatology*, 2004, 39, 1721-31

Le diagnostic de l'infection VHC aiguë est souvent difficile. Après contact contaminant, l'infection aiguë est le plus souvent (70 % à 80 %) asymptomatique ou ne provoque que des symptômes non spécifiques (syndrome grippal). De plus, le mode principal de contamination actuel (utilisation de drogue intraveineuse) touche une population parfois difficilement accessible aux soins. Par ailleurs, le diagnostic de l'infection VHC aiguë nécessite une

séquence d'événements rarement tous présents : mode (donc date) de contamination identifié, détection sanguine de l'ARN-VHC puis apparition d'anticorps anti-VHC absents sur des prélèvements antérieurs récents, hépatite aiguë biologique (après exclusion de toute autre cause d'hépatite) voire hépatite aiguë histologique compatible avec une origine virale. De ce fait, la majorité des études thérapeutiques publiées n'ont pu inclure qu'un nombre limité de patients avec des méthodologies souvent hétérogènes : critères diagnostiques de l'hépatite aiguë variés, majorité de contamination post-transfusionnelle le plus souvent, délai variable avant début de traitement et schémas thérapeutiques multiples^{3,4}. La majorité de ces études n'étaient pas contrôlées ; seules 5 ont testées l'interféron pégylé (IFN peg).

Les méta-analyses publiées confirment le bénéfice du traitement³. Dans les études récentes, le taux de réponse virologique prolongée (RVP) était de 90 % en moyenne (on exclura par convenance les résultats de l'étude récente de Broers et coll.⁵ – rare étude incluant une majorité de contaminations par usage de drogue – dont le taux faible de RVP (57 %) était, d'après les auteurs, conséquence d'un nombre élevé de refus du traitement par crainte de effets secondaires, les auteurs soulignant la difficulté du traitement chez des usagers de drogues). Compte tenu d'une clairance virale spontanée possible survenant en moyenne 8 à 12 semaines après un contact contaminant avec le VHC, un tel délai d'attente semble raisonnable avant d'envisager le début d'une thérapie antivirale⁶. Si l'utilisation d'IFN dans le traitement de l'hépatite C aiguë fait l'objet d'un consensus, ses

modalités de prescription sont moins claires : une période d'induction (une injection tous les jours) semble possible si l'IFN standard est utilisé ; mais des données préliminaires semblent (évidemment) indiquer que l'IFN-pégylé (une injection par semaine) donne des résultats comparables dans cette indication. La durée optimale du traitement est inconnue (6 mois ?). Enfin, contrairement au traitement de l'hépatite C chronique, l'association de la ribavirine au traitement par IFN ne semble pas augmenter les taux de succès thérapeutiques^{7,8}.

En conclusion, le diagnostic d'une infection virale C aiguë doit être fait précocement afin d'envisager un traitement antiviral. Le bénéfice évident de ce traitement (éviter l'évolution vers la chronicité) doit être mis en balance avec la possibilité d'une guérison spontanée permettant d'éviter un traitement aux nombreux effets indésirables. Une fois le diagnostic établi, en l'absence de guérison spontanée 2 à 3 mois après l'épisode aigu, après élimination des contre-indications et information du patient, un traitement par IFN peg en monothérapie peut être actuellement proposé pour une durée de 6 mois. - Stéphane Lévy

Transmission sexuelle du VHC et infection VIH

Christine Larsen
Institut de veille sanitaire (Saint-Maurice)

Si la transmission sexuelle du VHC paraît exceptionnelle, elle reste pourtant toujours discutée en présence de certains facteurs, comme l'infection par le VIH ou les infections sexuellement transmissibles. Deux articles récents contribuent à la réflexion sur la transmission du VHC lors de rapports sexuels chez les homosexuels masculins.

Une équipe française a décrit dans *HIV Medicine* 5 cas d'hépatite C aiguë asymptomatique survenus entre juin 2002 et juillet 2003 chez des homosexuels masculins atteints par le VIH. Pour chacun des cas, le diagnostic d'hépatite C aiguë avait été suspecté devant l'élévation des transaminases lors d'un bilan de syphilis, primaire ou secondaire. Le diagnostic d'hépatite avait été porté devant une séroconversion en anticorps anti-VHC datant de moins de six mois. L'infection à VIH de ces patients tous traités était bien contrôlée à la fois sur le plan immunologique ($CD4 > 200/mm^3$) et virologique (charge virale indétectable). Aucun facteur habituel de transmission du VHC n'était retrouvé à l'interrogatoire des personnes. Seuls

des rapports anaux et bucaux non protégés avec des partenaires multiples dans les six mois précédant l'hépatite étaient rapportés. Après avoir rappelé le rôle favorisant de l'infection à VIH (réceptivité accrue des sujets sexuellement exposés au VHC et infectiosité accrue des personnes coinfectées VIH-VHC par l'augmentation de la charge virale VHC dans les sécrétions génitales), les auteurs discutent des autres facteurs contributifs que sont la présence d'une infection sexuellement transmissible (IST) concomitante, et des rapports sexuels non protégés avec des partenaires multiples. Dans le contexte épidémiologique actuel d'une augmentation de l'incidence des IST chez les homosexuels masculins VIH+, les auteurs concluent à la nécessité d'actualiser les messages de prévention concernant la sexualité sans prise de risque.

Un second article paru dans *Sexually transmitted infections* concerne une analyse rétrospective mettant en évidence l'augmentation de l'incidence des séroconversions VHC observée entre janvier 1997 et décembre 2002 au sein de la population fréquentant un dispensaire lon-



Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men
Ghosn J.,
Pierre-Francois S.,
Thibault V., Duvivier C.,
Tubiana R., Simon A.,
Valantin M.A.,
Dominguez S., Caumes E.,
Katlama C.
HIV Medicine, 2004,
5(4), 303-6



Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men ; is sexual transmission feeding the increase ?
Browne R., Asboe D.,
Gilleece Y., Atkins M.,
Mandalia S., Gazzard B.,
Nelson M.
Sexually Transmitted Infections, 2004, 80(4),
326-7

1 - Rauch A,
Rickenbach M,
Weber R, Hirschel ,
et al.
« Incidence of hepatitis C virus infection in the swiss HIV cohort study »
XVth International AIDS Conference, 2004, Abstract MoPeB3335

2 - Götz HM, van Doornum G, Niesters HGM, et al. « Public health implications of a cluster of acute HCV among men having sex with men: results from contact tracing » 9th Epiet scientific seminar, Minorca, Spain, October 2004, Abstract 23

3 - Couturier E, Michel A, Dupin N, et al. « Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2003 » www.invs.sante.fr/publications/2004/surv_syphilis_230604/surv_syphilis_2000_2003.pdf

4 - Herida M, Sednaoui P, Couturier E, et al. « Outbreak of rectal lymphogranuloma venereum in France » Emerging Infectious Diseases 2005, In press

5 - Vandelli C, Renzo F, Romano L, et al. « Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study » Am J Gastroenterol, 2004, 99(5), 855-859

6 - Craib KJP, Sherlock CH, Hogg RS, et al. « Evidence of sexual transmission of hepatitis C (HCV) in a cohort of homosexual men » 8th Annual Retrovirus Conference, Chicago, February 2001, session 68, Abstract 561

7 - Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. « Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore - an analysis of 309 sex partnerships » J Infect Dis, 1995, 171(4), 768-775

donien de soins pour le VIH et les IST. Cette augmentation touchait plus spécifiquement des homosexuels masculins (26 cas sur 8,5) et des personnes atteintes par le VIH (25/27) traitées par antirétroviraux (15/25) dont la médiane de CD4 était à 359 cellules/mm³ et la charge virale souvent indétectable (11/25). La médiane entre les deux tests VHC négatif et positif était de 5 mois.

Le diagnostic d'hépatite C avait le plus souvent été suspecté devant une élévation des transaminases lors du bilan effectué en routine au cours du suivi de l'infection à VIH (21/27), et plus rarement à l'occasion de symptômes (3/27) ou d'une exposition connue au VHC (3/27). Une IST dans l'année avait été diagnostiquée chez 12 cas. Les rapports sexuels non protégés multiples associés à la présence d'une IST ou d'une infection à VIH étaient retenus comme facteurs de risque d'infection à VHC dans la majorité des cas (21/27). Après avoir abordé les biais possibles de leur analyse rétrospective (possibilité de modification des pratiques de dépistage VHC, de sous-déclaration de l'usage de drogue par voie intraveineuse, d'un recrutement particulier du centre de soins), les auteurs concluent à la nécessité d'un dépistage ciblé sur le VHC en cas de facteurs de risque de transmission du VHC ou d'IST chez les homosexuels masculins.

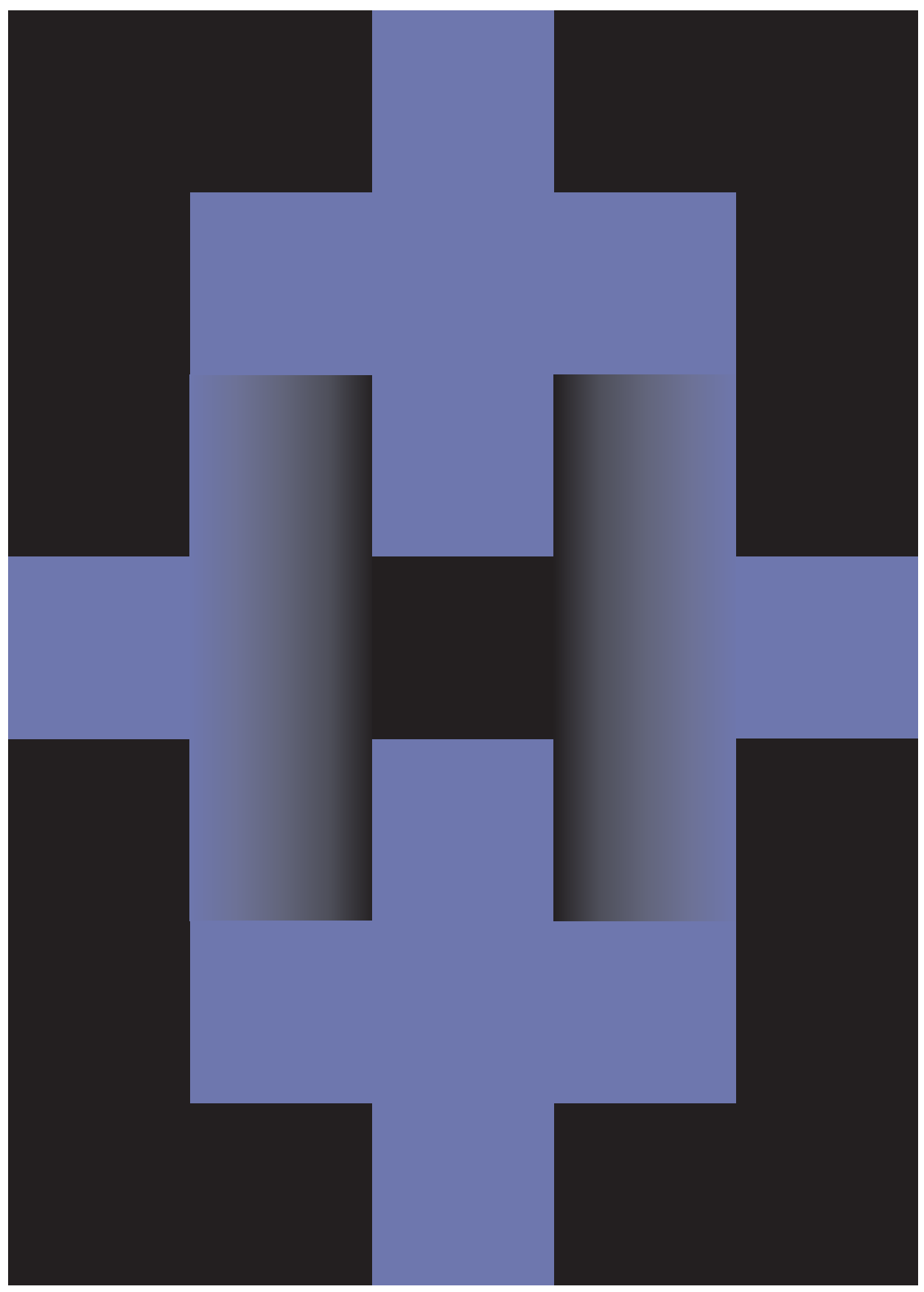
¶ Ces deux articles décrivent des cas d'hépatite C aiguë survenus chez des homosexuels masculins VIH+ sexuellement actifs, majoritairement traités pour une infection à VIH bien contrôlée sur le plan virologique et immunologique. Ces hommes ont avec leurs partenaires multiples des pratiques sexuelles non protégées déclarées à l'interrogatoire, ou bien suspectées, à l'examen clinique, en présence d'une IST.

Si l'augmentation de l'incidence des séroconversions VHC chez les homosexuels VIH+ décrite par l'équipe britannique est également observée en Suisse¹ et aux Pays-Bas,² elle n'est cependant pas retrouvée dans les cohortes françaises de patients VIH+ (Vespa, DMI2, GECSA, Primo). Toutefois le recueil des données concernant l'infection à VHC n'est pas systématisé après l'inclusion dans ces cohortes, ou bien les données sont encore trop

récentes pour avoir fait l'objet d'une analyse complète.

Le motif de dépistage de l'hépatite C le plus fréquemment observé dans ces 2 études (élévation des ALAT) s'inscrit dans le cadre d'une surveillance de routine de la tolérance aux antirétroviraux. Le nombre de cas pourrait donc être sous-estimé dans la population homosexuelle masculine infectée ou non par le VIH engagée dans des pratiques sexuelles non protégées multiples. La recrudescence récente de la syphilis³ et de la lymphogranulomatose vénérienne^{2,4} observée parmi les homosexuels masculins traduit un relâchement des conduites préventives vis-à-vis du VIH et des IST. Si le risque de transmission du VHC lors des rapports sexuels est très faible au sein de couples monogames (incidence: 0,37% personne-année)⁵, ce risque est, néanmoins, accru en cas d'infection à VIH, d'IST, d'un nombre élevé de partenaires sexuels ou de certaines pratiques sexuelles non protégées^{2,6,7}. Les homosexuels masculins décrits ici présentent tous les facteurs favorisant cette voie de transmission du VHC.

L'hépatite C n'est pas une infection sexuellement transmissible. La transmission du VHC lors de rapports sexuels non protégés est sans doute accrue en présence de lésions cutanéomuqueuses sanglantes liées aux IST, ou en cas de pratiques sexuelles traumatiques. Il convient donc de cibler les messages de prévention sur ces facteurs de risque auprès des homosexuels masculins infectés par le VIH en rappelant la nécessité du port du préservatif et/ou de gants lors de ces pratiques sexuelles. - **Christine Larsen**



Coinfection VIH et hépatites : un état des lieux

21

Philippe Bonnard

*Service des maladies infectieuses et tropicales,
hôpital Tenon (Paris)*

Site du workshop
www.hivpresentation.com

Ce premier atelier sur la coinfection a rassemblé une centaine de personnes sur une plage de la Mer du Nord, à Noordwijk, presque à Amsterdam. Il a précédé (concurrenté ?) la conférence de consensus européenne qui s'est déroulée à Paris début mars.

Rappel épidémiologique

Mark Sulkowski a rappelé lors de la session sur l'épidémiologie que l'infection par le VIH augmente le risque de portage chronique des hépatites virales : 20 % pour le VHB et un risque 2 fois plus important de persistance du VHC quand les CD4 sont entre 200 et 500/mm³, et jusqu'à 3 fois plus important quand les CD4 sont inférieurs à 200/mm³.

Le taux de transmission du VHC pendant la grossesse a été estimé à 6 % dans une cohorte italienne de 170 patientes, et à 18,6 % dans une cohorte anglaise de 441 patientes. Malgré ces discordances, les deux études s'accordent pour estimer que la présence d'une coinfection par le VIH augmente le risque de transmission du VHC d'environ 3 à 4 fois, assertion contredite par une autre cohorte italienne de femmes infectées par le VHC (1 372 patientes dont 14 % coinfectées par le VIH) dans laquelle seule la toxicomanie IV était un facteur de risque.

Un coup de projecteur a été donné sur la trans-

mission du VHC au sein des « MSM » (men having sex with men). En dehors du fait que la plupart des hépatites C aiguës identifiées chez des patients infectés par le VIH le sont chez des patients traités par antirétroviraux, on peut ajouter que les rapports sexuels non protégés sont, plutôt que la toxicomanie, le principal facteur de risque identifié.

Quant au VHB, rappelons que la présence d'une coinfection par le VHB entraîne un risque 19 fois plus élevé de mortalité liée à une défaillance hépatique. Enfin (même si les auto-questionnaires semblent plus fiables, le recueil des données se heurtant à la franchise des patients), l'alcool est un biais difficilement quantifiable, et augmenter les effectifs ne le fait pas disparaître.

Pathogénèse et histoire naturelle des coinfections

Les chiffres les plus récents estiment à 400 millions les patients porteurs du VHB, dont un quart vivent en Afrique, et deux tiers en Asie. L'importance du génotype n'est pas clairement définie, même si les génotypes D semblent plus facilement évoluer vers la chronicité, avec

rendu
te
Compte

moins de clairance de l'ADN du VHB, et une plus grande fréquence de carcinomes hépato-cellulaires que les génotypes A. En cas de coinfection par le VIH, le taux de séroconversion de l'Ag Hbe est diminué, et la progression vers la cirrhose est accélérée.

Le taux de décès liés à la maladie hépatique pour 1 000 patients-années est estimé à 0,8 chez les patients mono-infectés par le VHB, 1,7 chez les mono-infectés VIH, et 14,2 chez les patients coinfectés. La présence d'une hépatite B chronique n'est probablement pas associée à une moindre réponse aux traitements antirétroviraux, mais la fréquence de l'hépatotoxicité reliée aux ARV est augmentée en cas de coinfection.

Les hépatites B occultes (patients Ag HBs négatifs, Ac anti HBs négatifs mais Ac anti HBc positif) ont bénéficié de plusieurs remarques. Chez les patients non infectés par le VIH, 50 % sont des faux positifs de l'Ac anti HBs, tandis que 50 % ont des titres bas d'Ag HBs. Il convient alors de vérifier l'absence de répllication virale du B (ce taux est estimé à 2 % chez les patients mono-infectés) par une PCR avec un seuil bas. Cette recommandation prend plus de poids chez les patients coinfectés par le VIH. D'abord parce que la proportion de répllication occulte peut atteindre 16 %, voire 40 %, mais surtout parce que l'introduction d'antirétroviraux peut indirectement induire une « réactivation » de l'hépatite B lors de la restauration immunitaire. S'il est connu que la présence du VIH favorise le passage à la chronicité du VHC, elle raccourcit également la survenue des stades avancés de la fibrose hépatique.

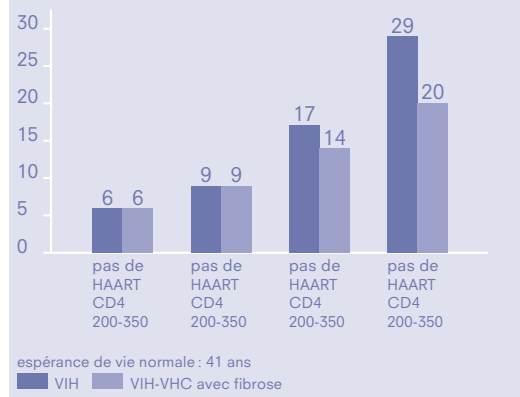
Le défi qu'il reste à relever concernant le traitement de l'hépatite C chez les patients coinfectés est d'identifier avec le plus de précision possible le moment pour débiter ce traitement. Quand peut-on le retarder, et quand faut-il (ou peut-on ?) traiter sans délai ?

Lors d'une présentation orale, P. Braitsten (CI08) a rendu compte des résultats issus de la comparaison de 606 patients coinfectés VIH et VHC avec 580 patients mono-infectés par le VIH. L'étude a montré que la présence d'une coinfection par le VHC augmente le délai avec lequel les CD4 remontent lors d'un traitement ARV. A 48 semaines, les patients mono-infectés VIH

« récupèrent » 85 CD4/mm³, contre 17 CD4/mm³ chez les patients coinfectés.

De son côté, J. Wong (CI27) s'est penché sur le calcul de l'espérance de vie des patients âgés de 35 ans, coinfectés, en fonction de la fibrose (F2 ici en l'occurrence) et des traitements antirétroviraux (voir tableau 1). Ses résultats montrent que l'espérance de vie est diminuée de 9 ans (29 ans *versus* 20 ans) chez les patients coinfectés F2 traités avec plus de 350 CD4 par rapport aux patients mono-infectés VIH (tableau 1).

Tableau 1. Effet d'un traitement HAART et du VHC sur l'espérance de vie de patients âgés de 35 ans



S. Dominguez (CI34) a présenté l'étude Hepadose, comparant les dosages de différents antirétroviraux chez 66 patients mono-infectés par le VIH et 73 patients coinfectés VIH+VHC. Les résultats suggèrent que les concentrations de lopinavir sont inférieures chez les patients coinfectés, alors que celles de nelfinavir, d'efavirenz et de névirapine sont supérieures chez les coinfectés.

La question des diagnostics

G. Dusheiko a rappelé, en ouverture de la session consacrée aux diagnostics, l'importance (émergente ?) des génotypes du VHB. Il semble que les génotypes A et B répondent mieux que les génotypes C et D, et que le génotype B ait un taux de « guérison spontanée » plus élevé. A suivi une confrontation intéressante et passionnée concernant les marqueurs sériques de fibrose. La mise au point des marqueurs de fibrose constitue une alternative intéressante

pour la prise en charge des patients et en particulier des patients coinfectés, qui ont moins d'évaluation histologique que les mono-infectés. T. Poynard a rappelé les avantages du Fibrotest et de l'Actitest, et sa corrélation avec l'histologie, y compris dans les pathologies non virales. Il estime à environ 5 % la proportion de discordances entre le résultat du Fibro/Actitest et l'histologie.

M. Peters a rappelé que la biopsie hépatique reste le « gold standard » en termes d'évaluation de la fibrose hépatique, à condition qu'elle soit réalisée par un expérimentateur chevronné (moins de complications), d'une taille suffisante (au moins 2,5 cm), et lue par un anatomopathologiste expérimenté. Non sans humour, elle a signalé qu'avec une carotte de 10 à 15 mg on déduisait l'histologie d'un organe de 1500 mg... Plus pessimiste, elle estime à 30 %, voire 40 %, les discordances entre marqueurs sériques et histologie hépatique.

V. de Ledinghen a présenté l'évaluation de la fibrose hépatique par la mesure de l'élasticité du tissu hépatique grâce à l'échographie (Fibroscan) dans la mono-infection par le VHC. Cette technique, qui s'appuie sur la mesure de la vitesse de conduction de l'onde au sein du tissu hépatique (plus le tissu est fibreux, plus la vitesse est importante), trouve une corrélation avec l'histologie comparable avec celle calculée par le Fibrotest pour les stades F2 et F3 (tableau 2).

Les avantages exposés par l'auteur sont ceux de l'absence de complications, de la rapidité de l'examen (10 minutes pour faire les mesures nécessaires), et de la rapidité de la formation du personnel à la technique. Par ailleurs, la présence d'une stéatose ne modifie pas le résultat

de la technique. Le volume de foie évalué par cette méthode est estimé à 1/500° comparé au 1/50 000° de la PBH.

Actualité du traitement des coinfections

La coinfection VIH-VHB est, de l'avis de tous, la coinfection la plus délicate à traiter, en tout cas celle pour laquelle les consensus sont les moins clairs. La molécule pour laquelle il existe le plus de recul est la lamivudine. Si sa tolérance est bonne, la résistance est un obstacle à son utilisation prolongée (90 % de résistances à 4 ans). L'adéfovir permet une diminution plus prolongée de la charge virale (-5,5 log à 48 semaines, -6,2 log à 192 semaines). Le pic de transaminases constaté lors de l'introduction de la lamivudine est présent avec l'adéfovir. Le ténofovir permet une réduction de la charge virale de -4 log à 24 semaines, avec 20 % de patients indétectables à 6 mois.

En cas de mono-infection par le VHB, 9% des patients à 1 an (et 19 % à 2 ans) présentent une résistance à l'emtricitabine. Des résistances croisées ont été constatées mais pas entre inhibiteurs nucléosidiques et inhibiteurs nucléotidiques. Sous l'association lamivudine et ténofovir, la mutation A181M induirait une résistance au ténofovir +/- à la lamivudine. On se dirige donc vers des combinaisons de molécules, les données *in vitro* suggérant une bonne efficacité de l'association entécavir et ténofovir.

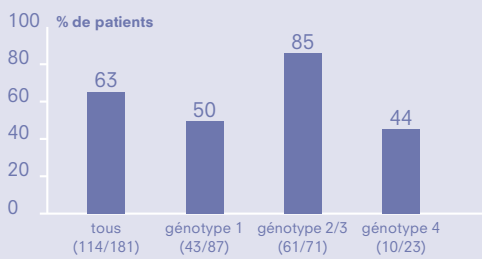
En ce qui concerne la coinfection VIH-VHC, la balance entre l'accélération de la fibrose par le VHC et la toxicité augmentée des ARV chez les coinfectés résume le débat. Quand, comment et qui traiter ? Plusieurs raisons expliquent la moins bonne efficacité des traitements anti-VHC chez les coinfectés. L'immunodépression induite par le VIH, la fibrose plus avancée en général, les arrêts de traitements prématurés liés aux effets secondaires, les interactions entre la ribavirine et les antirétroviraux, une compliance et une clairance initiale du VHC moins bonnes peuvent participer à cette moins bonne réponse.

L'étude Presco (étude multicentrique espagnole) a inclus 348 patients avec des CD4 > 300 et des transaminases élevées (pas d'utilisation de ddl, pas de cirrhose Child B ni C). Le

Tableau 2. Corrélation entre la biopsie, le Fibrotest, le Fibroscan, et leur association, pour le diagnostic en stade F2 et F3

	Fibrotest	Fibroscan	Fibrotest + Fibroscan
	↓		
	biopsie hépatique		
F2	80 %	73 %	84 %
F3	81 %	83 %	95 %

source : Castéra L. et al. 2005

Tableau 3. Réponse en fin de traitement : analyse en intention de traiter

24

traitement comportait du Peg-interféron α -2a (180 μ g/semaine) et de la ribavirine (1 000 mg si moins de 75 kg, 1 200 mg si plus de 75 kg). Seuls les patients avec une réponse virale précoce (charge virale indétectable ou chute de plus de 2 log de la charge virale) poursuivaient le traitement (12 à 18 mois chez les génotypes 1 et 4, 6 à 12 mois chez les génotypes 2 et 3), conduisant à 63 % de réponse virologique (tous génotypes confondus) à la fin du traitement (tableau 3).

La dose de ribavirine a été modifiée chez 20 % des patients. Ces résultats, certes obtenus au sein d'une population peu immunodéprimée (CD4 médians : 562/mm³), traitée efficacement de son VIH (charge virale médiane < 50 cp/ml, 75 % de patients sous Haart), et avec une pathologie hépatique peu avancée (pas de Child B ni C), suggèrent qu'une forte dose de ribavirine et des traitements plus longs permettraient d'obtenir des résultats satisfaisants. M. Vogel (CI09) a présenté une communication orale sur le traitement des hépatites C aiguës par l'association Peg INF/ribavirine chez les patients coinfecteds par le VIH : 18 patients présentant une hépatite C aiguë ont reçu un traitement, avec le taux de succès suivant, soit 9 réponses virologiques sur 11 génotypes 1 et 4 et 4 réponses virologiques sur 6 génotypes 2 et 3.

Les taux de réponse élevés sont probablement à mettre en rapport avec le délai court entre le diagnostic et le début du traitement (28 jours), et avec la durée de traitement (6 mois).

MA Valantin (CI33) s'est lui aussi intéressé au traitement des hépatites C aiguës chez les personnes coinfecteds par une association de Peg INF/ribavirine pendant 6 mois : 14 patients,

traités par Peginterféron + ribavirine dans le cadre d'une hépatite C aiguë sont rapportés. Les taux de réponses (tableau 4) sont plutôt bons avec ce protocole, mais le délai entre le diagnostic et le traitement est parfois long (deux patients ont été traités 93 et 149 semaines après le diagnostic).

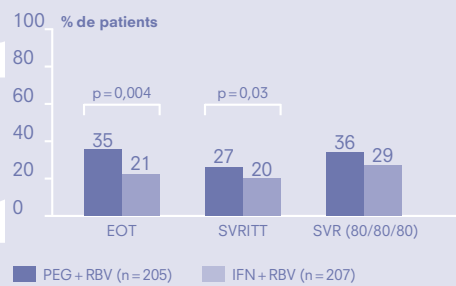
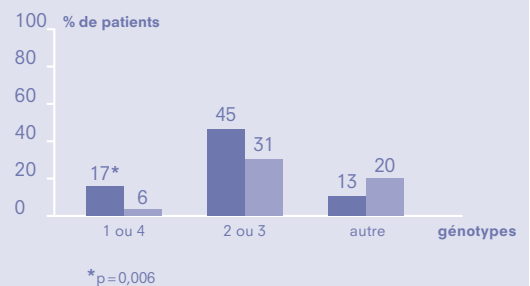
C. Peronne (CI37) a présenté les dernières données issues de l'étude Ribavic, sur 416 patients coinfecteds (VIH + VHC) traités par interféron- α 2b (3 MUI x 3/semaine, n = 210) ou Peginterféron- α 2b (1,5 μ g/kg/semaine, n = 206), associé dans chaque bras à 800 mg de ribavirine pour une durée de 48 semaines. Dans chaque groupe, 80 % des patients étaient traités par antirétroviraux, avec des CD4 à 480/mm³ (65-70 % d'entre eux avaient une charge virale < 400 cp/ml). Il faut noter la forte proportion de patients porteurs d'un génotype 1 (44 %) ou 4 (14 %) par rapport aux génotypes 2 (3 %) et 3 (35 %). Les résultats globaux et en fonction du génotype (tableaux 5 et 6) montrent que les patients ayant reçu de l'interféron pégylé répondent mieux que les autres. Par ailleurs, les éléments prédictifs d'une réponse ont été : les génotypes différents de 1 et 4 (OR = 6,6), un âge de moins de 40 ans (OR = 1,8), la présence d'un taux d'ALAT supérieur à 3N (OR = 1,9), et l'absence de traitement par inhibiteur de protéase pendant l'étude (OR = 1,9). L'interrogatoire des patients a permis d'estimer que 80 % d'entre eux avaient été contaminés dans le cadre d'un usage de drogue par voie intraveineuse.

L'étude a souligné le rôle délétère de la didanosine dans la survenue d'une toxicité mitochondriale (OR = 45 !!). L'analyse de la réponse virologique précoce souligne la quasi certitude d'inefficacité du traitement en cas d'absence de réponse virologique à S4 (valeur prédictive

Tableau 4. Réponse virologique prolongée en fonction du génotype

	M6 11 patients	M12 8 patients
génotype 1-4	4/5 patients	3/4 patients
génotype 2-3	6/6 patients	4/4 patients

14 patients,

Tableau 5. Taux de réponse virologique à la fin du traitement et 6 mois après**Tableau 6. Taux de réponses virologiques prolongées en fonction du génotype**

négative [VPN] = 94 %) et à S12 (VPN = 99 %). Primordial pour les débuts de traitements parfois mal tolérés, une valeur prédictive positive de 82 % à S4 permet de motiver le patient pour poursuivre le traitement en cas de réponse virologique précoce. L'étude a confirmé également que le stade histologique initial était un facteur important de réponse au traitement, opposant les 30-35 % de réponse virologique prolongée (RVP) dans les stades F1/F2 aux 28 % en cas de fibrose F3/F4 avec le Peg, mais surtout aux 3 % de RVP dans le bras interféron chez les F3/F4. Les taux de réponse sont moins bons que ceux observés dans les autres protocoles de traitement de patients coinfectés, mais il faut souligner la forte proportion de génotypes réputés « difficiles » (1 et 4). Surtout, 25 % des patients présentaient une fibrose en pont et 15 % une cirrhose histologique, confirmant que la maladie virale C a été prise en charge à un stade avancé.

V. Soriano (CI03) a rapporté des données portant sur 390 patients dans le cadre du traitement des hépatites C chroniques liées au génotype 4 chez les patients infectés par le VIH. La RVP a été analysée en fonction du génotype et du traitement reçu. Le taux de RVP est meilleur dans le bras interféron pégylé (31 %) que dans les bras interféron seul (18 %) ou interféron + ribavirine (16 %). L'analyse par génotype confirme la difficulté de traitement des génotypes 4 (17 % [7/42] de RVP) et 1 (11 % [22/197] de RVP) comparés aux génotypes 2 et 3 (40 % [50/160] de RVP).

A. Rendon (CI12) a mis en évidence, lors de sa présentation, l'intérêt du « monitoring » de la ribavirine pour la prédiction de la survenue d'une anémie et d'une réponse virologique précoce.

98 patients (dont 80 % traités par ARV) ont reçu du Peg-interféron α 2a (180 μ g/semaine) et une dose de ribavirine comprise entre 800 et 1200 mg/jour (dose moyenne = 14 mg/kg). Les résultats montrent que la concentration de ribavirine est corrélée à la RVP. Par ailleurs, les patients avec une concentration de ribavirine supérieure à 2,7 μ g/ml ont plus de RVP (OR=2,3) que les patients avec une concentration inférieure à 2,7 μ g/ml. Enfin, la présence de différents Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) a été mise en parallèle avec les concentrations de ribavirine. Seul l'AZT est statistiquement relié à une concentration augmentée de ribavirine.

O. Schildgen (CI26) s'est, pour sa part, intéressé à l'efficacité du ténofovir dans le traitement des patients infectés par le VHB avec échec de l'adéfovir et du 3TC : trois patients coinfectés VIH/VHB ont été présentés, avec un échappement du VHB à la lamivudine. L'introduction de l'adéfovir a conduit à une inefficacité plus ou moins rapide de la molécule. L'analyse génotypique a montré la présence des mutations associées à la résistance au 3TC, l'absence des mutations 181 et 236 classiquement associées à la résistance à l'adéfovir, mais a mis en évidence la présence de mutation dans la région 215-226 (217 pour deux d'entre eux), pouvant expliquer la résistance à l'adéfovir. L'introduction du ténofovir chez ces patients a permis une chute de la charge virale du VHB de 3, voire 5 log.

Sur les 15 posters résumés lors de la rencontre, 3 méritent une attention particulière. M. Puoti (CI32) suggère, à l'aide d'une cohorte de 164 patients coinfectés par le VIH et le VHB, que l'inclusion de 3TC au sein de la première ligne

26

de traitement antirétroviral diminuerait le risque de morbidité/mortalité liée à une cause hépatique.

S. Mauss (CI36) s'interroge sur la supériorité de l'association ténofovir + 3TC par rapport au ténofovir seul dans le traitement des coinfections VIH/VHB (AgHBe positifs). A l'aide d'une série de 6 patients traités par bithérapie comparés à 5 patients sous ténofovir seul, il montre que tous les patients (sauf un perdu de vue), sont en dessous du seuil de détection (200 UI/ml) après 18 mois de traitement, suggérant une équivalence entre téno et téno + 3TC.

N. Marino (CI10) s'est penchée sur la prévalence des infections B occultes au sein des patients infectés par le VIH. Sur une série de 955 patients italiens, 20 % étaient porteurs de l'Ac antiHbc seul. Parmi eux, 7 % présentaient une répllication virale B mesurée entre 100 et 1 000 cp/ml. La présence d'une telle répllication n'était pas liée à la valeur des CD4, à la présence d'un traitement anti-VIH et/ou à la charge virale VIH. La prévalence d'une cirrhose était plus importante dans le groupe Ac antiHbc positif (15 %) que dans le groupe Ac antiHbc négatif (1,5 %).

La transplantation hépatique et la prise en charge du carcinome hépato cellulaire

Une session « table ronde » autour de la transplantation hépatique a permis la présentation des cohortes de patients greffés. J.M. Miro a rappelé que les taux de survie des patients infectés par le VIH après une greffe hépatique étaient les mêmes que ceux des patients séro-négatifs pour le VIH (75 % de survie à 3 ans). Il a montré la médiane de survie des patients cirrhotiques Child B et/ou C (7 mois !!) avant de présenter les résultats de la cohorte de patients coinfectés VIH/VHC greffés en Espagne. Il s'agit de 26 patients (70 % d'hommes, moyenne d'âge 40 ans [29-51]), avec au moins 100 CD4 et une CV indétectable ou disposant encore d'une ligne de traitement dont l'efficacité laisse supposer une indétectabilité (21 patients VIH/VHC, 3 patients VIH/VHB, et 2 patients VIH/VHB/VHC). Quatre patients avaient un hépatocarcinome. La

médiane d'attente sur la liste est de 4 mois (1-12), et la mortalité (avec un recul de 8 mois) est de 8 %. Les traitements immunosuppresseurs étaient bien tolérés. Les ARV ont été repris 7 jours après la greffe, et la maladie VIH ne s'est pas aggravée pendant le suivi. Une réinfection par le VHC a été diagnostiquée dans 18 cas sur 23 (78 %), traitée à nouveau (Peg INF + riba) dans 7 cas. Avec un succès médiocre, puisque seuls 2 patients ont atteint une réponse virologique prolongée.

L'expérience de l'Université de San Francisco a été rapportée par P. Stock, avec un taux de survie aussi bon (10 patients sur 11 greffés). Tout en soulignant un délai d'attente de 7 ans (!!!), il a aussi signalé une difficulté pour gérer et traiter les récurrences d'hépatites C en post-greffe.

M. Vogel (CI16) a rapporté l'expérience allemande, qui concerne 10 patients greffés entre 1997 et 2004. Les critères d'inclusion immunovirologiques étaient les mêmes que ceux utilisés dans la cohorte espagnole. Avec un recul de 592 jours (41-2 632), 6 patients sur 7 rapportés étaient vivants (médiane d'attente de 315 jours (2-384), avec deux patients décédés sur la liste d'attente). Ici aussi, un rejet aigu et deux réinfections VHC sous une forme fibrocholestatique assez agressive ont posé problème.

Concernant la prise en charge des hépatocarcinomes (CHC), M. Bonacini a comparé les données démographiques (Europe et Etats-Unis) des CHC diagnostiqués chez les patients infectés par le VIH et celles des patients non infectés par le VIH (tableaux 7 et 8).

Dans l'une comme l'autre de ces cohortes, le CHC survenait plus précocément chez des patients consommant moins d'alcool et évidemment une fréquence de coinfection plus importante. Dans les deux cohortes, le taux d' α -FP était plus élevé chez les patients infectés par le VIH. La médiane de survie était identique (7 mois) si la charge virale était inférieure à 400 cp/ml, mais chutait (2,6 mois) si la répllication virale n'était pas maîtrisée. Les chiffres de survie en cas de greffe hépatique sont bons (80 % à un an et à 60 % à 5 ans). Les taux de récurrence du CHC sont importants (20 % à un an et 44 % à 5 ans).

Tableau 7. CHC dans l'histoire européenne du VIH

41 patients recrutés dans différents services comparés à 384 patients séronégatifs pris en charge pour un CHC dans un hôpital

	41 VIH+	384 VIH-	P
âge	42	65	<0,001
alcool	32 %	63 %	<0,001
VHC/VHB	88 % / 29 %	41 % / 24 %	<0,001

source : Puoti M et al *AIDS*. 2004, 16, 132

Le champ des nouvelles thérapeutiques

Y. Benhamou a présenté une session consacrée aux nouvelles thérapeutiques. Pour l'hépatite C, des formes nouvelles d'interféron permettant des injections toutes les deux semaines, voire mensuelles, sont en attente. L'albupéron permet ainsi des chutes de -1 log à 2 semaines, et de -0,8 log à 4 semaines. L'interféron consensus (alfacon) permet d'obtenir 60 % de réponse virologique prolongée quand il est associé à la ribavirine. De même, associé à l'interféron- γ , 65 % des patients traités ont plus de 2 log de diminution de la charge virale (2/3 sont indétectables).

La viramidine (une prodrogue de la ribavirine) permettrait d'obtenir des résultats équivalents en termes de succès thérapeutique avec moins d'effets secondaires hématologiques (11 % *versus* 44 % avec la ribavirine standard).

Le VX497 (merimepodib), développé par Vertex, a été étudié chez les patients non répondeurs à une thérapeutique classique (Peg INF + ribavirine). Les résultats sont encourageants puisqu'à 24 semaines, 6 patients sur les 11 traités rapportés présentent une charge virale du C indétectable.

Le NM283 (inhibiteur de la polymérase par voie orale) a été étudié chez les patients prétraités non répondeurs. L'efficacité est bonne, avec -1,2 log à deux semaines (-2,7 log combiné à l'interféron pégylé), mais un rebond à l'arrêt du traitement est constaté.

BILN 2061 (inhibiteur de la protéase du VHC) permet une chute de -2 à -3 log en 48 heures sur le génotype 1, avec un effet rebond à l'arrêt du traitement (son développement est pour le moment stoppé). Le VX950 assure les mêmes

Tableau 8. CHC dans l'histoire américaine du VIH

26 patients recrutés dans 7 services comparés à 70 patients séronégatifs pris en charge pour un CHC dans un hôpital

	26 VIH+	70 VIH-	P
âge	53,3	62,5	0,001
excès d'alcool	50 %	80 %	0,005
VHC/VHB	69 % / 27 %	69 % / 4 %	0,001

source : Bran et al *Hepatology*. 2004, 16, 132

résultats, mais avec moins de rebonds à l'arrêt du traitement. Pour ces deux dernières molécules, les résultats chez l'homme sont en attente.

Concernant l'hépatite B, l'utilisation du Peg-interféron (associé ou non à la lamivudine) permet une perte de l'AgHBe dans 30 % des cas à 24 semaines après l'arrêt d'un traitement d'un an (les résultats sont meilleurs juste à la fin du traitement).

L'entécavir, qui conserve une action sur les souches résistantes à la lamivudine et celles résistantes à l'adéfovir, permet une amélioration histologique chez 70 % des patients à un an de traitement.

La telbivudine obtient -6 log à un an de traitement (avec 85 % de patients avec des ALAT normales), mais 4 % de résistances sont rapportés.

La clévudine montre une efficacité à 12 semaines de traitement puisque la charge virale diminue de 4 log pendant celui-ci. Il semble exister un effet « LP », puisque la charge virale est toujours inférieure à la charge virale initiale 24 semaines après l'arrêt du traitement. 19 % des patients ont perdu leur Ag HBe à 24 et 36 semaines.

Enfin, l'utilisation de la vaccination anti hépatite B (en intradermique) associée à la lamivudine permettrait d'obtenir une plus grande proportion de patients indétectables, un taux de perte de l'AgHBe plus élevé, et l'absence d'émergence de souches résistantes à la lamivudine. - **Philippe Bonnard**

Physiopathologie des lipodystrophies associées au VIH

L'importance des études *in vitro* pour clarifier l'impact des antirétroviraux sur l'adipocyte

*Martine Caron, Claire Lagathu,
Martine Auclair, Corinne Vigouroux,
Jean Philippe Bastard,
Jacqueline Capeau
Inserm U 650, Université Pierre et Marie Curie,
Faculté de Médecine Saint-Antoine (Paris)*

Le traitement antirétroviral induit fréquemment chez les patients un syndrome lipodystrophique caractérisé par une lipoatrophie périphérique associée ou non à une accumulation de graisse viscérale et à des troubles métaboliques tels que dyslipidémie, insulino-résistance et troubles de la tolérance au glucose^{1,2}.

Parmi les nombreux facteurs impliqués dans la physiopathologie de ce syndrome, certains sont liés à l'infection, à la restauration immunitaire ou à l'hôte (âge, sexe, durée de l'infection, index de masse corporelle), mais le traitement antirétroviral y joue un rôle majeur. Les deux principales classes de molécules, inhibiteurs de protéase (IP) et analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse virale (INTI) participent à ce syndrome par des mécanismes différents. A ce jour, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) efavirenz et névirapine ne semblent pas impliqués dans le syndrome lipodystrophique³. Les études cliniques montrent que les IP sont le plus souvent associés à l'adiposité viscérale,

l'insulino-résistance et la dyslipidémie et les INTI à la perte du tissu adipeux périphérique et que les traitements associant les deux classes de drogues augmentent l'incidence et la sévérité du syndrome lipodystrophique^{1,2}. De plus au sein d'une classe thérapeutique, IP ou INTI, l'impact de chaque molécule peut être différent. Les IP et INTI peuvent être classés en molécules de première (indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, stavudine, didanosine, zidovudine et zalcitabine) et de seconde génération (lopinavir, amprénavir, atazanavir, abacavir et ténofovir), ces dernières produisant en général moins d'effets secondaires métaboliques (sauf le lopinavir).

En raison des modifications fréquentes des traitements (dues aux résistances et aux effets secondaires) et de l'association des molécules dans les schémas thérapeutiques, il n'est pas aisé de conclure sur les effets propres de chaque IP ou INTI sur le tissu adipeux des patients traités. Trois types d'études ont donné des informations sur l'impact des classes thérapeutiques et des molécules individuellement :

1 - Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA
« Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance »
Lancet, 1998, 351, 1881-3

2 - Gougeon ML, Penicaud L, Fromenty B et al.
« Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations »
Antivir Ther, 2004, 9, 161-77

3 - Moyle G
« The emerging roles of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy »
Drugs, 2001, 61, 19-26

4 - Noor MA, Lo JC, Mulligan K et al. « Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men » *AIDS*, 2001, 15, F11-18

5 - Lee GA, Seneviratne T, Noor MA et al. « The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men » *AIDS*, 2004, 18, 641-9

6 - Noor MA, Parker RA, O'Mara E et al. « The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults » *AIDS*, 2004, 18, 2137-44

7 - Dowell P, Flexner C, Kwitrovich PO, Lane MD « Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors » *J Biol Chem*, 2000, 275, 41325-32

8 - Murata H, Hruz PW, Mueckler M « The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy » *J Biol Chem*, 2000, 275, 20251-4

9 - Caron M, Auclair M, Vigouroux C et al. « The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance » *Diabetes*, 2001, 50, 1378-88

10 - Caron M, Auclair M, Sterlingot H et al. « Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation » *AIDS*, 2003, 17, 2437-44

1) les études cliniques sur sujets volontaires sains traités par une molécule particulière (IP ou INTI); 2) les études expérimentales *in vitro* sur lignées adipocytaires murines ou humaines et *in vivo* sur le tissu adipeux des animaux traités par les molécules et 3) les études *ex vivo* sur biopsies de tissu adipeux des patients VIH traités.

Apport des études cliniques sur sujets volontaires sains

Le traitement de sujets volontaires sains par IP ou INTI permet de s'affranchir des paramètres liés à l'infection mais ce sont toujours des études de courte durée, de quelques semaines au maximum. Elles ont porté sur l'indinavir⁴, le lopinavir, le ritonavir⁵ et l'atazanavir⁶. Les bithérapies associant lopinavir, indinavir ou atazanavir au ritonavir à faible dose et celles comportant la lamivudine associée à la zidovudine ou la stavudine ont été évaluées plus récemment.

Il est montré dans ces études qu'un traitement de 4 semaines par l'indinavir augmente la production du glucose et la glycogénolyse hépatiques sans modifier les paramètres lipidiques. De même le traitement des sujets sains par l'indinavir associé au ritonavir pendant 5 h ou 1 h induit une insulino-résistance. Dans ces deux études, l'association atazanavir/ritonavir est sans effet.

Après 2 ou 4 semaines de traitement, le ritonavir seul et l'association lopinavir/ritonavir induisent une dyslipidémie chez les sujets sains. A4 semaines, on observe une élévation des triglycérides, acides gras libres et VLDL-cholestérol. Mais dans un traitement de courte durée (2 h), le ritonavir ne modifie pas les paramètres lipidiques alors qu'il affecte le métabolisme glucidique. Ces études montrent que les IP indinavir et ritonavir induisent des troubles métaboliques chez les sujets sains sans affecter la masse et la répartition du tissu adipeux, probablement du fait de la courte durée des traitements.

Par contre, chez les sujets sains les bithérapies de 2 semaines associant la lamivudine à la zidovudine ou à la stavudine affectent le tissu adipeux au niveau des marqueurs de la fonction mitochondriale (diminution des ARN mitochondriaux codant pour COX 1, COX 3 et cyto-

chrome b) mais sans changer le taux de mtDNA. La prise de ces INTI diminue également l'expression de PPARgamma un gène majeur de la différenciation adipocytaire et de la réponse à l'insuline.

Apport des études *in vitro* sur lignées adipocytaires

Les modèles cellulaires étudiés ont été en premier lieu les préadipocytes murins 3T3-L1^{7,8} et 3T3-F442A⁹⁻¹³ et les cellules souches C3H10T1/2¹⁴, qui se différencient en culture en adipocytes matures. D'autres études ont porté sur des préadipocytes humains¹⁵ ou de rat et sur du tissu adipeux de souris ou de rat traités par les antirétroviraux. Malgré certaines controverses, il apparaît que les IP de première génération (indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) et le lopinavir ont un impact direct sur le fonctionnement adipocytaire en altérant la différenciation adipocytaire, la réponse à l'insuline et la survie cellulaire.

L'indinavir, la drogue la plus liée au syndrome lipodystrophique inhibe la mise en place de la différenciation adipocytaire dans les cellules 3T3-F442A en altérant une étape précoce de la différenciation. Nelfinavir, ritonavir et saquinavir altèrent la différenciation adipocytaire dans les lignées 3T3-F442A^{9,12}, 3T3-L1^{7,12} et les cellules souches C3H30T1/2. Il est noté que l'indinavir n'agit pas sur les cellules déjà différenciées (3T3-L1¹³) ou en présence d'une glitazone, inducteur puissant de différenciation utilisé dans les cellules 3T3-L1⁷ et les cellules souches¹⁴. L'indinavir et le nelfinavir induisent l'apoptose dans les deux lignées cellulaires 3T3-L1 et F442A^{7,9,10}. A part pour une étude, l'amprénavir est sans effet sur la différenciation et la survie adipocytaire^{9,10,12}.

Comme attendu des études cliniques, les IP (indinavir, nelfinavir, saquinavir et ritonavir) agissent également sur la réponse à l'insuline des cellules 3T3-L1 et 3T3-F442A mesurée par l'activation du transport du glucose⁸ et l'inhibition de la lipolyse¹⁴. L'indinavir et le nelfinavir (mais pas l'amprénavir) inhibent l'effet de l'insuline sur l'activation des MAP kinases et de Akt/PKB, voies distales dans la signalisation de l'insuline sans altérer les étapes précoces, phosphorylation du récepteur de l'insuline et de son sub-

strat majeur IRS-1⁹. Finalement, certains IP (indinavir, nelfinavir, ritonavir, mais pas amprénavir) agissent sur les fonctions sécrétrices de l'adipocyte en activant la production et la sécrétion du TNFalpha, IL6 et IL1beta^{13,15}, cytokines proinflammatoires impliquées dans l'insulinorésistance. De plus, les IP inhibent la production et la sécrétion de l'adiponectine, un modulateur positif de la sensibilité à l'insuline sécrété par l'adipocyte. En ce qui concerne l'atazanavir, les études *in vitro* sur cultures cellulaires sont encore très parcellaires et ont fait seulement l'objet d'abstract. L'atazanavir ne modifie pas le transport du glucose ni le recrutement de GLUT4 à la membrane contrairement à l'indinavir et au nelfinavir. Nos études récentes sur cellules 3T3-F442A montrent que l'atazanavir seul ne modifie pas la différenciation adipocytaire, la réponse à l'insuline et la survie cellulaire.

Ces études *in vitro* montrent que les mécanismes d'action des IP sur l'adipocyte sont complexes. L'indinavir, le nelfinavir et le saquinavir agissent probablement sur la différenciation adipocytaire en inhibant la maturation terminale du facteur de transcription SREBP-1 et en prévenant sa pénétration nucléaire qui pourrait impliquer la lamine A/C¹⁰. Les IP peuvent induire une résistance à l'insuline du fait de leur action sur SREBP-1 et/ou sur les transporteurs du glucose ou par le biais de la sécrétion du TNFalpha. Les effets des IP sur la mort cellulaire sont probablement indirects et liés à la présence d'adipocytes mal différenciés, peu sensibles à l'insuline et hypersécrétant le TNFalpha, facteur proapoptotique. Les effets proapoptotiques des IP sont probablement médiés via leur toxicité directe sur la mitochondrie (via le TNFalpha, comme le suggèrent des études préliminaires effectuées au laboratoire). De façon intéressante, nous observons dans les cellules 3T3-L1 différenciées¹³ que l'indinavir et le ritonavir, qui n'augmentent pas (ou peu) la sécrétion et l'expression du TNFalpha, n'induisent pas ou peu l'apoptose.

De nombreuses études cliniques ont décrit une relation entre traitement INTI (sans IP) et perte du tissu adipeux périphérique suggérant une toxicité au niveau mitochondrial¹⁶. Les quelques études *in vitro* qui ont concerné l'impact des

INTI sur l'adipocyte ont montré que les INTI stavudine et zidovudine pénètrent dans l'adipocyte mais affectent peu ou pas la mise en place de la différenciation⁷. Dans une étude récente¹¹ nous observons que les analogues de la thymidine, stavudine et zidovudine altèrent le phénotype lipidique de l'adipocyte (en diminuant leur contenu en lipides et la lipogénèse) mais ne modifient pas l'activation des voies de signalisation par l'insuline, MAPK et Akt/PKB, en accord avec l'absence d'effet direct des INTI sur la sensibilité à l'insuline. Par contre, stavudine et zidovudine sont proapoptotiques et directement toxiques pour la mitochondrie : ils diminuent l'ADN mitochondrial, l'expression des protéines de la chaîne respiratoire et le potentiel mitochondrial et, en réaction, augmentent la masse mitochondriale. Les INTI lamivudine, abacavir, ténofovir et didanosine sont sans effet sur les adipocytes 3T3-L1 et 3T3-F442A.

Comme certains IP (indinavir, ritonavir), les INTI stavudine et zidovudine augmentent l'expression et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires TNFalpha IL-6 et IL-1beta, et diminuent l'expression de l'adiponectine *in vitro*, pouvant par ce biais et par l'augmentation de sécrétion des acides gras libres contribuer à l'insulinorésistance au niveau du foie et du muscle. L'hypersecrétion de TNFalpha induite par les INTI peut expliquer en partie leurs effets proapoptotiques.

A ce jour les études cliniques n'ont pas montré de lien entre les traitements par les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) efavirenz et névirapine et le syndrome lipodystrophique³. Deux études *in vitro* concernent les effets de ces molécules dans les cellules 3T3-F442A. L'efavirenz à dose submaximale affecte le métabolisme lipidique adipocytaire alors que la névirapine reste sans effet.

Apport des études sur biopsies de tissu adipeux des patients VIH traités

Les études *ex vivo* sur biopsies de tissu adipeux sous-cutané de patients VIH lipodystrophiques montrent des altérations profondes du tissu adipeux par rapport au tissu de sujets contrôles ou VIH non-lipodystrophiques. Ces

11 - Caron M, Auclair M, Lagathu C et al.

« The HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors stavudine and zidovudine alter adipocyte functions *in vitro* »
AIDS, 2004, 18, 2127-36

12 - Vernochet C, Azoulay S, Duval D et al.

« Differential effect of HIV protease inhibitors on adipogenesis: intracellular ritonavir is not sufficient to inhibit differentiation »
AIDS, 2003, 17, 2177-80

13 - Lagothu C, Bastard JP, Auclair M et al.

« Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin *in vitro* »
Antivir Ther, 2004, 9, 911-20

14 - Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG et al.

« HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis *in vitro* »
Antiviral Res, 2000, 47, 121-9

15 - Vernochet C, Azoulay S, Duval D et al.

« HIV protease inhibitors accumulate into cultured human adipocytes and alter expression of adipocytokines »
J Biol Chem, 2004

16 - Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P

« Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy »
Lancet, 1999, 354, 1112-5

17 - Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM et al. « Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy » *AIDS*, 1999, 13, 2261-7

18 - Bastard JP et al. « Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance » *Lancet*, 2002, 359, 1026-31

19 - Jan V et al. « Altered fat differentiation and adipocytokine expression are inter-related and linked to morphological changes and insulin resistance in HIV-1-infected lipodystrophic patients » *Antivir Ther*, 2004, 9, 555-64

20 - Nolan D, Hammond E, Martin A et al. « Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy » *AIDS*, 2003, 17, 1329-38

données indiquent que ce tissu est une cible directe du traitement antirétroviral. La morphologie du tissu adipeux est anormale avec des zones de fibrose, des vaisseaux et une infiltration par les macrophages donnant un aspect de tissu inflammatoire. Les adipocytes sont de taille hétérogène et plus petits^{17,19}. L'étude des marqueurs de la différenciation adipocytaire (facteurs de transcription SREBP-1, PPARgamma C/EBPalpha) et des protéines spécifiques de l'adipocyte (enzymes impliqués dans le stockage des lipides) montre un état de différenciation anormal. Les marqueurs de la signalisation de l'insuline sont également altérés, en accord avec un état de résistance à l'insuline. Ces altérations sont proches de celles induites par les IP *in vitro*, suggérant que ces molécules antirétrovirales sont impliquées en priorité. Cependant un rôle spécifique et synergique des INTI sur les fonctions adipocytaires est probable, comme suggéré par les études *in vivo* chez les volontaires sains et *in vitro* sur les adipocytes en culture.

L'expression des cytokines proinflammatoires (TNFalpha, IL-6) et des adipokines (leptine, adiponectine) est profondément modifiée dans les biopsies de tissu adipeux des patients VIH lipodystrophiques. Les cytokines peuvent être sécrétées aussi bien par les adipocytes et pré-adipocytes que par les macrophages infiltrant le tissu adipeux. Mais les données *in vitro*^{13,15} montrent que l'adipocyte peut participer directement à l'hypersécrétion des cytokines proinflammatoires induite par les IP et les INTI, confirmant leur rôle probable dans les anomalies adipocytaires.

Finalement, l'apoptose des adipocytes et des autres cellules infiltrant le tissu adipeux a été repérée dans les biopsies de tissu adipeux des patients, mais principalement chez ceux traités par stavudine et zidovudine. Les effets des analogues de la thymidine pouvant être liés en premier lieu à leur toxicité mitochondriale¹⁶, comme le montrent les modifications importantes de morphologie des mitochondries et la diminution de l'ADN mitochondrial^{19,20}. Là encore, les anomalies sont proches de celles observées *in vitro*.

Ainsi les anomalies rapportées dans le tissu adipeux sous-cutané des patients lipodystro-

phiques sont en faveur d'un effet délétère de certains IP et INTI qui agissent en synergie sur ce tissu.

Conclusions

Les nombreuses altérations morphologiques et moléculaires du tissu adipeux des patients VIH lipodystrophiques sont retrouvées dans les cellules en culture. L'ensemble de ces données permet de penser que les traitements antirétroviraux inhibent la mise en place et le maintien de la différenciation adipocytaire, altèrent la réponse à l'insuline et les fonctions sécrétrices des adipocytes et sont proapoptotiques conduisant en final à la perte du tissu adipeux et à une lipodystrophie. Ces désordres associés à une augmentation des acides gras circulants contribuent à l'insulinorésistance des patients et à leurs troubles métaboliques. Contrairement à la lipohypertrophie viscérale, la lipotrophie périphérique est difficile à réverser. Le choix de molécules thérapeutiques avec des effets adverses moins importants pourrait aider à éviter ou au moins retarder l'apparition et le développement du syndrome.

Remerciements

Nos travaux ont bénéficié de financements de l'Inserm, l'Agence nationale pour la recherche sur le sida (ANRS), Sidaction, GlaxoSmithKline, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme Laboratories, Gilead, Boehringer Ingelheim et Vertex Pharmaceuticals. Les antirétroviraux proviennent des firmes pharmaceutiques sous forme de poudre base. Claire Lagathu recoit une bourse doctorale du MENESR.

Envoyez-nous vos réactions et commentaires sur les articles publiés dans TranscriptaseS ou sur l'actualité liée au sida ou aux hépatites. Avec vous, nous souhaitons faire de TranscriptaseS un véritable espace d'échange et de dialogue.

ACTUALITE

2 Coût-efficacité du dépistage systématiquement proposé

Mélanie Heard, Nathalie Beltzer

SANTE PUBLIQUE

7 Influence du type de migration sur les comportements à risque

Nathalie Lydié

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

10 La trithérapie, une solution pour les patients atteints d'hépatite C chronique non répondeurs ?

Dominique Capron

DOSSIER

14 Hépatite C aiguë chez le patient infecté par le VIH : quel traitement ?

Philippe Bonnard

16 Le traitement de l'hépatite C aiguë chez le sujet immunocompétent

Stéphane Lévy

EPIDEMOLOGIE

18 Transmission sexuelle du VHC et infection VIH

Christine Larsen

AMSTERDAM : 2 / 4 DECEMBRE 2004

21 Coinfection VIH et hépatites : un état des lieux

Philippe Bonnard

ETUDE

28 Physiopathologie des lipodystrophies chez les patients infectés par le VIH

Martine Caron, Claire Lagathu, Martine Auclair,
Corinne Vigouroux, Jean Philippe Bastard,
Jacqueline Capeau

6 ABONNEMENT

laurence Weiss
rédaction :
mélanie Heard
philippe Périn
secrétariat :
anne-sophie Woreth
comptabilité et abonnements :
amanda Baptista
nathalie De Oliveira
conception graphique :
vincent Perrotet
réalisation :
céline Debrenne
maud Guyomarc'h
impression : 4M
dépot légal : à parution
ISSN : 1166-5300
commission paritaire : 73 472

gustavo Gonzalez-Canali
abdon Goudjo
jean-baptiste Guiard-Schmid
isabelle Heard
emmanuel Lagarde
france Lert
stéphane Lévy
jean-élie Malkin
laurence Meyer
laurence Morand-Joubert
christophe Piletty
stanislas Pol
brigitte Quenum
gilles Raguin
daniel Scott-Algara
caroline Semaille
yves Souteyrand
claudine Vallauri

président de Pistes :
michel Kazatchkine
fondateur :
didier Jayle
directeur de la publication :
antonio Ugidos
rédacteur en chef :
gilles Pialoux
comité de rédaction :
bénédicte Astier
nathalie Beltzer
christophe Broqua
sophie Chamaret
rosemary Dray-Spira
agnès Durmort
michel Etchepare
éric Fleutot
pierre-marie Girard

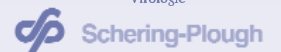
TranscriptaseS
Tour Maine-Montparnasse
33, av. du Maine
BP 54 75755 Paris Cedex 15

tél. 01 56 80 33 51
fax 01 56 80 33 55
e-mail : transcriptases@pistes.fr

Avec la participation
du Centre régional
d'information
et de prévention du
sida.



Avec le soutien
de la Direction générale
de la santé,
de l'anRS
et des Laboratoires



Tous les articles
analysés dans ce numéro
sont consultables
au Crips :
Tour Maine-Montparnasse
BP 53
75755 Paris Cedex 15
tél. : 01 56 80 33 33

Tous les articles
de TranscriptaseS
sont consultables
sur internet
www.pistes.fr