

1 - Lymphogranulomatose
vénérienne

2 - Enquête Presse Gay
2004, InVS et Anrs,
22 juin 2005

Ce 25 juin, la fierté homosexuelle s'affirmait dans les rues en cortèges festifs, tantôt gais tantôt graves, démontrant à la fois le chemin parcouru et ce qu'il reste à conquérir.

Dans ces combats à mener pourtant, il est urgent que le sida reprenne sa place – et en haut de liste. L'épidémie s'aggrave chez les hommes homosexuels, avec des taux de prévalence comparables à ceux de l'Afrique subsaharienne : 13 %. Tous les clignotants du risque majeur ont viré au rouge depuis plusieurs années ; syphilis, LGV¹, hépatite C sexuelle, amphétamines désinhibant tout contrôle. Les récents résultats de l'Enquête Presse Gay² le confirment, rien ne semble désormais arrêter ce glissement continu dans le risque : 77 % des répondants ont eu au moins un partenaire occasionnel dans l'année ; 36 % une pénétration anale non protégée, soit 70 % d'augmentation depuis 1997, et 24 % la pratiquent régulièrement avec leurs partenaires occasionnels (2 fois plus qu'en 1997). Et les hommes séropositifs ont des indicateurs de risque beaucoup plus élevés encore. Peut-on accepter ce prix pour une liberté sexuelle enfin débarrassée de la hantise de la mort, une vie qui s'invente en revendiquant aussi bien le « bordel » que l'homoparentalité ? Quelles voies/voix pour reprendre le cercle vertueux dans lequel liberté rime avec prévention ?

Tout est disponible, croit-on, aujourd'hui :

- **l'information : aucune communauté frappée par la catastrophe VIH n'est aussi éduquée et informée ;**
- **les préservatifs : ils sont distribués en principe dans les lieux de consommation sexuelle et accessibles partout ;**
- **le dépistage : il est largement utilisé (2 hommes sur 3 se sont faits tester dans les 2 dernières années environ 3 fois) ;**
- **la prophylaxie post-exposition : elle est gratuite et disponible en principe dans toutes les urgences hospitalières ;**
- **le traitement antirétroviral : il contrôle la charge virale chez plus des deux tiers des séropositifs, et sans lui les transmissions seraient sans doute encore plus nombreuses.**

Mais sont là aussi aujourd'hui :

- **Internet, ce formidable démultiplicateur de rencontres, machine à faire prendre des risques virtuels, mais qui ne le demeurent pas toujours ;**
- **un secteur économique qui prospère dans l'organisation du sexe à risque sans toujours prendre ses responsabilités.**

La communauté de la lutte contre le sida est là aussi, mais affaiblie.

Elle s'exprime pourtant, à contre-courant, pour faire entendre le message préventif, parfois au prix de l'invective. Un message préventif qui en devient aujourd'hui bien ténu et dissonant dans un monde qui exalte la drague et la performance sexuelle.

Ceux qui le portent doivent pourtant persévérer et faire un pas de plus.

Affronter la question qui fâche : celle du rapport entre comportement sexuel et prise de risque. - France Lert, Gilles Pialoux

Coinfection VIH-VHB : impact du VHB sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Karine Lacombe
Service des maladies infectieuses
Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Les résultats de la cohorte EuroSIDA parus dans *Aids* présentent l'originalité de décrire, non pas l'effet de l'infection par le VIH sur l'hépatite B, mais l'impact de l'infection à VHB chronique sur la progression vers le sida, sur la mortalité, sur la gravité de l'atteinte hépatique, et sur la réponse au traitement antirétroviral.

Plusieurs études ont montré l'effet délétère de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'hépatite B (VHB) chez les patients coinfectés VIH-VHB. En revanche, les données concernant l'influence de l'hépatite B sur l'évolution du VIH sont peu nombreuses et contradictoires. Le but de l'analyse longitudinale des informations récoltées dans le cadre de la cohorte EuroSIDA est d'évaluer, chez les patients infectés par le VIH, la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs (AgHBs) et l'impact de l'hépatite B chronique sur la progression vers le sida, sur la mortalité globale ou liée à une pathologie hépatique, et sur la réponse au traitement antirétroviral.

A cause des modes de transmission similaire du VIH et du VHB, et de l'allongement de la durée de vie des patients infectés par le VIH, la prévalence du portage chronique du VHB est plus importante en cas de coinfection par le VIH (environ 10 %) que dans la population générale (inférieure à 2 % en France). A ce jour, la plupart des études publiées sur le thème de la coinfection VIH-VHB se sont principalement intéressées à l'impact du VIH sur l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique. Il a en particulier été montré que le VIH favorisait le portage chronique de l'AgHBs, augmentait le niveau de répllication du VHB et diminuait la probabilité de séroconversion HBe¹. Par ailleurs, une augmentation significative de l'incidence de la cirrhose et du taux de mortalité par cause hépatique a été montrée chez ces patients². En revanche, il existe peu de données concernant l'impact du VHB sur l'évolution du VIH, les quelques études disponibles étant principalement rétrospectives ou portant sur un faible nombre de patients.



Hepatitis B and HIV : prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort
Kopopnicki D., Mocroft A., de Wit S., Antunes A., Ledergerber B., Katlama C., Zilmer K., Vella S., Kirk O., Lundgren J.D. for the EuroSIDA Group
AIDS, 2005, 19(6), 893-601

1 - Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. « Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men : effects on the natural history of infection » *AIDS*, 1997, 11(5), 597-606

2 - Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. « HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS) » *Lancet*, 2002, 360(9349), 1921-6

**Chez les patients AgHBs+,
l'immunodépression semble
plus importante avec
une infection VIH moins
bien contrôlée à l'inclusion**

**Statut immuno-virologique
et hépatite B**

L'étude EuroSIDA est une étude de cohorte prospective à laquelle participent 72 centres hospitaliers répartis en Europe, Israël et Argentine, qui a débuté en 1994. Depuis 1997, les informations récoltées tous les 6 mois incluent des données sur les statuts sérologiques VHC et VHB des patients inclus, soit 5 728 patients à ce jour. Parmi ces patients, 498 sont porteurs chroniques de l'AgHBs à leur inclusion dans la cohorte, soit une prévalence d'hépatite B chronique de 8,7 %. La prévalence la plus élevée se retrouve en Argentine (17,8 %) et la plus faible en Europe de l'Est (5,9 %). Les patients porteurs de l'AgHBs sont plus souvent de sexe masculin, de race blanche et avec un mode de transmission homosexuel du VIH. La durée estimée de l'infection par le VIH est aussi plus longue (5,3 ans *versus* 4,2 ans, $p < 0,0001$) et l'immunodépression plus importante avec une infection VIH moins bien contrôlée à l'inclusion (nadir de CD4 = 140 *versus* 170/mm³, $p < 0,04$; taux de CD4 = 232 *versus* 275/mm³, $p < 0,0001$, 3,32 *versus* 3,06 log₁₀ copies/mL, $p < 0,04$). Par ailleurs, ces patients sont plus souvent porteurs d'une hépatite C chronique (29,9 % *versus* 25,2 %, $p < 0,04$).

**La mortalité
toute cause confondue
est plus importante
chez les patients avec
hépatite B chronique, avec
une part plus importante
de la cause hépatique**

C'est la première publication qui rapporte une relation entre statut immuno-virologique lié au VIH et présence d'une hépatite B chronique. Il ne semble cependant pas y avoir de lien avec la survenue d'un événement classant sida, l'incidence de l'apparition d'une pathologie opportuniste étant identique chez les patients avec ou sans AgHBs (3,3 *versus* 3,4 événements pour 100 personnes-année de suivi). En revanche, la mortalité toute cause confondue est plus importante chez les patients avec hépatite B chronique (3,7 *versus* 2,6 décès pour 100 personnes-année de suivi, soit un risque augmenté d'un facteur 1,53, $p < 0,0001$), avec une part plus importante par cause hépatique (18,8 % *versus* 8,1 %, $p < 0,0009$, avec une incidence de décès par cause hépatique de 0,7 cas pour 100 personnes-année de suivi). Cette incidence est influencée par le niveau d'immunodépression,

une augmentation de 50 % du taux de CD4 réduisant le risque de décéder d'une cause hépatique de 40 %. En revanche, la durée d'exposition à la lamivudine ne diminue pas la mortalité dans le groupe des patients avec AgHBs.

ARV et VHB

Parmi tous les patients suivis dans cette étude, 1 679 ont commencé un traitement antirétroviral après inclusion (comportant au moins deux analogues nucléosidiques et une analogue non nucléosidique ou une antiprotéase). Les patients avec hépatite B chronique ont été mis trois mois plus tôt sous traitement ($p < 0,006$) avec un taux de CD4 plus bas (206 *versus* 247/mm³, $p < 0,003$) pour une charge virale VIH identique (4,18 *versus* 4,26 log₁₀ copies/mL). Il n'existe pas de différence entre les deux groupes de patients en termes d'exposition antérieure aux différentes molécules antirétrovirales (incluant la lamivudine) ou de molécules prescrites lors du suivi de cohorte. De plus, tous les patients ont présenté une réponse immuno-virologique identique après mise sous traitement, quel que soit leur statut au regard de l'hépatite B. Ces résultats corroborent ceux déjà publiés sur le sujet, et confirment que la réponse aux antirétroviraux n'est pas altérée par la présence d'une hépatite B chronique. Certaines études ont en revanche émis l'hypothèse que le risque d'hépatotoxicité était plus important à l'introduction des antirétroviraux et pouvait accélérer l'évolution de la maladie hépatique. Cependant, les résultats de l'étude EuroSIDA ne confirment pas ces données, car le calcul des taux de mortalité de cause hépatique par année calendaire ne montre pas de changement significatif depuis 1996, date d'introduction des trithérapies antirétrovirales puissantes. Une autre étude de cohorte de moindre envergure a aussi montré que le taux de mortalité par cause hépatique était plus important chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³, et qu'il n'avait pas augmenté après 1996³.

**Biais de sélection
et de confusion**

Cette étude de cohorte a le mérite de fournir des résultats concernant des patients récemment inclus et encore actuellement suivis, mais

3 - Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR « Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C : a cohort study » AIDS, 2004, 18(15), 2039-45

4

ses limites sont de plusieurs ordres. Outre les 5 728 patients dont le statut sérologique vis-à-vis du VHB est connu (et qui ont donc été inclus dans l'analyse), 3 354 patients sont aussi suivis mais sont de statut sérologique inconnu. Ces patients sont assez différents des patients inclus : ils sont suivis depuis longtemps dans la cohorte, sont plus souvent originaires d'Argentine et plus souvent infectés par usage de drogues. Leurs statut immuno-virologique est aussi moins bon, avec une prévalence plus élevée de sida et un taux de traitement par antirétroviraux plus bas. Ces biais de recrutement peuvent limiter l'extrapolation des résultats de l'étude à l'ensemble des patients infectés par le VIH. Par ailleurs, la présence d'une hépatite B chronique a été uniquement définie par la présence de l'AgHBs dans le sang, incluant à tort des patients qui pourraient présenter une hépatite B aigue ou encore excluant des patients avec une hépatite B occulte, décelable uniquement par dosage de l'ADN du VHB (ce cas étant toutefois très rare et de plus en plus discuté). Enfin, de par la structure du recueil de l'information, des facteurs confondants impor-

tants tels que la consommation d'alcool ou la surinfection par le virus de l'hépatite delta n'ont pu être pris en compte.

▮ Cependant, le grand nombre de patients inclus dans cette étude et le caractère prospectif du recueil des données font que les résultats rapportés sont importants et représentent une réelle avancée dans la connaissance de la coinfection VIH-VHB. Comme le précisent les auteurs en fin d'article, l'analyse globale de ces données suggère que dans le contexte de la coinfection VIH-VHB, la réponse immuno-virologique aux antirétroviraux étant bonne, la mortalité étant au moins partiellement liée au VHB et l'incidence des décès par cause hépatique diminuant avec l'augmentation du taux de CD4, il serait important d'instaurer précocement un traitement actif tant sur le VIH que sur le VHB. Ceci illustre l'importance de dépister la présence d'une hépatite B chronique chez tout patient infecté par le VIH et de proposer des mesures préventives efficaces (vaccination) chez ceux qui ne sont pas porteurs de l'AgHBs. - **Karine Lacombe**

La réponse aux antirétroviraux n'est pas altérée par la présence d'une hépatite B chronique

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.

VIH - INTERRUPTIONS

Interruption de traitement chez les patients en succès virologique : aucun bénéfice ?

5



Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells : a controlled prospective trial

Maggiolo F, Ripamonti D., Gregis G., Quinzan G., Callegaro A., Suter F. AIDS, 2004,18, 439-446

1 - Lori F, Lisziewicz J « Structured treatment interruptions for the management of HIV Infection » JAMA, 2001, 286(23), 2981-7

A la reprise du traitement antirétroviral, la réponse immuno-virologique était rapide chez les deux tiers des patients

Quel est l'intérêt des interruptions thérapeutiques programmées chez des patients en succès thérapeutique ? Dans l'étude présentée ici, le « bénéfice » de cette interruption n'est démontré que chez des patients ayant initié un traitement antirétroviral avec plus de 350 CD4/mm³, ce qui n'est pas dans les recommandations actuelles.

L'utilisation des traitements antirétroviraux hautement actifs, aujourd'hui largement développée, a permis une réduction significative de la morbidité et de la mortalité due au sida. Cependant, avec 8 ans de recul, l'utilisation au long cours de traitements antirétroviraux, combinés ou non avec des inhibiteurs de protéase, a des conséquences majeures à moyen et long terme : apparition d'anomalies de la répartition des graisses ou lipodystrophies avec modification de l'image corporelle, de troubles du métabolisme glucido-lipidique avec majoration du risque de complications cardiovasculaires, avec pour conséquences des difficultés d'adhésion au traitement antirétroviral et comme corollaire le risque d'échec thérapeutique. L'une des premières stratégies évaluées pour limiter la toxicité à long terme des antirétrovi-

Catherine Chakvetadze
Service des maladies infectieuses
Hôpital Tenon (Paris)

raux a été l'interruption thérapeutique programmée. Récemment, une étude parue dans *Aids* a comparé la stratégie d'un traitement ARV en continu à l'interruption thérapeutique programmée, chez 69 patients en succès thérapeutique avec une charge virale contrôlée (< 50 cp/ml) et un taux de CD4 satisfaisant (> 800/mm³).

Depuis 1999, l'intérêt des ITP a été évalué au cours de la primo-infection aiguë, le stade chronique avec succès immuno-virologique stable, et l'échec thérapeutique¹. L'étude de Maggiolo porte sur une population immunologiquement et virologiquement bien contrôlée (CD4 en moyenne à 1077/mm³ et charge virale < 50 copies/ml). Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant maintenu un taux des CD4 supérieur à 400/mm³ après l'interruption thérapeutique programmée (ITP), indépendamment de la charge virale. Les critères secondaires de jugement visaient à identifier les facteurs prédictifs du délai de reprise de traitement et la corrélation entre la durée de l'ITP et le taux des lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement antirétroviral. Le critère de reprise d'un traitement était uniquement immunologique (CD4 < 400/mm³) et ce quelle que soit la charge virale VIH. Soixante-neuf patients ont été randomisés avec un ratio 2/1 dans le groupe d'interruption thérapeutique (n = 46) ou de traitement continu

(n = 23). La majorité des patients était de sexe féminin (81 %). L'âge médian était de 37 ans. Tous les patients, sauf un, étaient sous trithérapie antirétrovirale, avec une durée moyenne de traitement de 56 mois. Au moment de l'ITP, la moyenne de CD4 était à 1 077/mm³. Le nadir moyen de CD4 pour les groupes ITP et traitement continu était respectivement de 416 (+/-211 mm³), et de 357 (+/-227 mm³). La médiane de suivi était de 64 semaines.

6

Durée de l'interruption

Aucune différence n'était retrouvée en termes de modification de bilan lipidique (cholestérol et triglycérides) tout au long du suivi dans les deux groupes de patients. Aucune complication ou décès lié au sida n'était notifié pendant l'ITP.

Au total, seuls 12/46 (26 %) patients ont repris un traitement antirétroviral, le plus souvent entre la 32^e et la 40^e semaine. La durée de l'ITP était significativement associée au nadir des CD4 : 5,38 mois, 11,7 mois, 15,1 mois, et 16 mois, lorsque le nadir de CD4 était respectivement < 200/mm³, 200-350/mm³, 350-500/mm³ et > 500/mm³. La baisse des CD4 n'était pas corrélée au rebond virologique. Cependant la charge virale à S24 de l'ITP était plus élevée chez les patients ayant un nadir de CD4 à moins de 200/mm³, que chez les patients ayant un nadir de CD4 supérieur à 500/mm³ (p < 0,05). A la reprise du traitement antirétroviral, la réponse immuno-virologique était rapide chez les deux tiers des patients ; la médiane des CD4 était à 686/mm³ 4 semaines après la reprise du traitement, et 72 % des patients avaient une charge virale indétectable à 16 semaines.

▮ Cette étude confirme la valeur prédictive du nadir de CD4 sur la durée de l'interruption thérapeutique, les patients ayant un nadir de CD4 < 200/mm³ reprenant un traitement 5,38 mois en moyenne après l'interruption *versus* plus de 15 mois après chez les patients ayant un nadir > 350/mm³. Une cohorte de 74 patients avait déjà montré la corrélation entre la durée médiane de l'ITP et le nadir de CD4 (7 mois, 9 mois, 22 mois lorsque le nadir des CD4 était respectivement < 200/mm³, 200-350/mm³, > 350/mm³)². Alors que les études précédentes sur les ITP avaient un critère combiné de reprise

de traitement (CD4 et/ou charge virale), cette étude se caractérise par l'absence de critère virologique pour la reprise du traitement antirétroviral. Elle montre l'absence de corrélation entre le pic de la charge virale après l'interruption et l'évolution des CD4. L'absence de critère virologique dans la reprise de traitement a probablement permis d'obtenir un pourcentage plus élevé de patients en ITP et des durées plus longues d'interruption.

Risques et bénéfices

Cependant, les interruptions thérapeutiques ne sont pas dépourvues de risques. Dans cette étude, environ 30 % des patients ayant repris leur traitement antirétroviral n'avaient pas une charge virale indétectable à S16. Les raisons de cet échec ne sont pas précisées : problème d'observance à la reprise du traitement antirétroviral et/ou émergence d'un certain nombre de mutations de résistance au cours de l'interruption ? Différentes études ont déjà identifié les risques liés aux interruptions thérapeutiques³ : risque de syndrome rétroviral aigu⁴, augmentation du risque de transmission, et risque d'émergence de mutations de résistance, chez 8 à 26 % de patients selon les études³. En revanche, le bénéfice des ITP n'a pas encore été démontré. Hormis le bien-être éventuel lié aux « vacances thérapeutiques » ressenti par les patients, il n'existe pas de données sur d'éventuelles réversions des effets indésirables. Ainsi, dans cette étude, aucune différence n'était notée dans le suivi lipidique entre le groupe de l'interruption et celui du traitement continu.

En conclusion, l'ITP paraît intéressante chez les patients ayant débuté un traitement antirétroviral tôt (CD4 > 350/mm³). Or, selon les recommandations actuelles, le traitement ARV doit être initié plus tardivement, chez les patients ayant moins de 350 CD4/mm³. Le bénéfice de l'ITP chez les patients ayant débuté leur traitement antirétroviral avec moins de 350 CD4/mm³ reste encore à démontrer, comparé notamment au risque encouru de sélection de résistances.

- Catherine Chakvetadze

Dans cette étude, aucune différence n'était notée dans le suivi lipidique entre le groupe de l'interruption et celui du traitement continu

2 - Giuntini R, Martinelli C, Ambu S, et al. « Prolonged treatment interruption in chronic HIV infection : a new strategy ? » *AIDS*, 2005, 19(2), 209-11

3 - Abbas UL, Mellors JW « Interruption of antiretroviral therapy to augment immune control of chronic HIV-1 Infection : Risk without reward » *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(21), 13377-8

4 - Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. « Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of antiretroviral therapy in a patient with chronic HIV infection. A case report » *Ann Intern Med*, 2000, 133(6), 435-8

VIH – NEUROPATHIES



Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort
Lichtenstein K.A., Armon C., Baron A., Moorman A.C., Wood K.C., Holmberg S.D., and the HIV outpatient Study Investigators
Clinical Infectious Diseases, 2005, 40, 148-157



Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy
Schifitto G., McDermott M.P., McArthur J.C., Marder K., Sacktor N., McClernon D.R., Conant K., Cohen B., Epstein L.G., Kieburtz K., and the NEAD consortium
Neurology, 2005, 64, 842-848

1 - Sanjay C. Keswani, Carlos A. Pardo, Catherine L. Cherry, Ahmet Hoke, Justin C. McArthur
HIV-Associated Sensory Neuropathies. AIDS 2002;16:2105-2117

2 - Wulff E, Simpson DM.
Neuromuscular Complications of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. Semin Neurol 1999;19:157-164

Neuropathies dans l'infection par le VIH à l'heure des HAART

7

Thomas De Broucker
Service de Neurologie
Hôpital Delafontaine, Saint-Denis

L'avènement des traitements antirétroviraux a modifié les complications neurologiques de l'infection par le VIH, qu'elles soient liées à l'histoire naturelle de l'infection ou bien de cause iatrogène. Deux études décrivent l'évolution des polyneuropathies sensitives distales en comparant des cohortes pré- et post-HAART.

Les polyneuropathies sensitives distales douloureuses ou non sont les manifestations les plus fréquentes de l'atteinte du système nerveux au cours de l'infection par le VIH, pouvant toucher plus de 50 % des patients si des critères cliniques et électromyographiques sont pris en compte. Les hypothèses physiopathologiques incluent : l'agression directe du nerf périphérique par le VIH ou par le biais de la glycoprotéine gp-120 ; les effets neurotoxiques de cytokines telles que le TNF-alpha, l'IL-1, l'IL-6, etc. ; les effets de la cachexie et d'autres carences nutritionnelles ; d'autres agressions infectieuses enfin, comme par le cytomegalovirus. Les causes iatrogènes peuvent aussi être très fréquemment invo-

quées, isoniazide, vincristine, thalidomide, mais surtout médicaments antirétroviraux neurotoxiques comme les analogues nucléosidiques : didanosine, zalcitabine et stavudine¹. Le mécanisme supposé de la neurotoxicité des analogues nucléosidiques implique une dysfonction liée à une interférence avec la synthèse de l'ADN mitochondrial.

Sur le plan clinique, les polyneuropathies sensitives ont une présentation similaire, qu'elles soient en rapport avec l'infection VIH ou de cause toxique médicamenteuse : symptomatologie sensitive autolimitée aux membres inférieurs, symétrique, distale « longueur-dépendante », non ataxiante, souvent douloureuse². L'examen neurologique ne retrouve qu'une abolition de réflexes limitée aux achilléens et un déficit thermo-algique en chaussettes sans déficit proprioceptif ni moteur. En cas d'atteinte iatrogène, la symptomatologie serait d'installation plus rapide, et régresserait dans les semaines suivant l'arrêt du médicament incriminé. Dans les études ayant précédé l'ère des HAART, les neuropathies iatrogènes survenaient

dans les semaines ou mois suivant leur introduction, notamment pour la zalcitabine et la stavudine (avec une relation directe dose-réponse), et d'autant plus fréquemment qu'il existait une polyneuropathie préalable. A l'inverse, l'utilisation de la didanosine a pu être associée à l'amélioration de la symptomatologie neuropathique chez des patients initialement porteurs d'une polyneuropathie douloureuse liée au VIH.

8 Causalité naturelle ou iatrogène

L'évolution de l'histoire naturelle de la maladie due au VIH depuis l'avènement des combinaisons antirétrovirales puissantes s'est accompagnée d'une modification de ses complications neurologiques. Les deux études présentées ici montrent que la polyneuropathie sensitive distale reste la complication la plus fréquente au cours de l'évolution de la maladie VIH, mais que sa cause iatrogène se modifie et régresse. Si l'on conserve néanmoins les critères immunovirologiques d'infection VIH mal contrôlée (charge virale élevée et nombre de CD4 < 200-300/mm³), l'incidence annuelle des polyneuropathies sensibles symptomatiques reste à plus de la moitié de ce qu'elle était avant les HAART. Par contre, si l'on considère l'ensemble de la population vivant avec le VIH, l'effondrement de l'incidence des polyneuropathies correspondant à la généralisation des traitements HAART montre le lien direct entre polyneuropathie et contrôle de l'infection. L'implication des antirétroviraux, antiprotéases compris, dans la survenue d'une polyneuropathie sensitive incite à la recherche d'une explication confondante, liée à la population traitée, puisque cette relation s'inverse après un an d'utilisation.

Effet bénéfique des traitements

Lichtenstein et ses collaborateurs ont étudié prospectivement de 1992 à 2003 une cohorte de 7 362 patients séropositifs pour le VIH parmi lesquels 2 515 ont été vus au moins à deux reprises, ont eu au moins une numération des CD4 et une évaluation de la charge virale, et dont l'historique thérapeutique pouvait être déterminé. L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence du diagnostic de polyneu-

ropathie sensitive distale et symétrique au sein de cette population. Les autres catégories de neuropathies (mononeuropathies, radiculopathies, polyneuropathies asymétriques) n'étaient pas prises en compte. Le diagnostic de neuropathie était clinique, sans qu'il soit fait mention de la nécessité de confirmation électromyographique. Les données systématiquement analysées, outre le nadir des CD4, la charge virale et l'histoire thérapeutique antirétrovirale, comprenaient aussi des éléments démographiques : âge, race, mode de contamination, alcoolisme, présence d'un diabète.

▮ L'analyse en régression logistique a permis d'évaluer chaque facteur potentiellement lié à l'apparition d'une polyneuropathie sensitive distale : facteurs liés à l'hôte, facteurs immunologiques et virologiques, utilisation de chaque médicament antirétroviral (y compris durée d'utilisation si le médicament était impliqué). Sur l'ensemble de la cohorte (n = 7 362) la fréquence du diagnostic de polyneuropathie a d'abord augmenté jusqu'à un acmé en 1994-1995, touchant à l'époque entre 25 et 30 % des patients suivis, pour décroître ensuite jusqu'à environ 5 % alors que les traitements antirétroviraux hautement actifs se généralisaient. Sur la population sélectionnée pour l'étude (n = 2 515), 329 patients (13,1 %) ont fait l'objet d'un diagnostic de polyneuropathie sensitive distale.

▮ Pendant la période pré-HAART, les facteurs associés à la survenue d'une polyneuropathie étaient : l'absence de traitement antirétroviral, un nadir de CD4 inférieur à 200/mm³, être de race blanche. En cas d'utilisation d'antirétroviraux, les facteurs associés à une polyneuropathie incidente étaient l'utilisation de didanosine, de zalcitabine, ou de fortes doses de stavudine. Par contre, il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence des polyneuropathies associée à l'augmentation de durée des traitements antirétroviraux.

Depuis l'avènement des HAART, les facteurs associés à la survenue d'une polyneuropathie ont été l'âge > 40 ans au moment du nadir des

La polyneuropathie sensitive distale reste la complication la plus fréquente au cours de l'évolution de la maladie VIH, mais sa cause iatrogène évolue

L'effondrement de l'incidence des polyneuropathies correspondant à la généralisation des traitements HAART montre le lien direct entre polyneuropathie et contrôle de l'infection

La fréquence du diagnostic de polyneuropathie a d'abord augmenté jusqu'à un acmé en 1994-1995, pour décroître ensuite jusqu'à environ 5 % avec les HAART

CD4, un nadir < 50 CD4/mm³, une charge virale initiale > 10 000 copies/ml, et un diabète sucré. Les médicaments associés de manière indépendante à la survenue d'une polyneuropathie dans leur première année d'utilisation étaient la didanosine, les doses élevées de stavudine, l'indinavir, le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir, et la névirapine. Cette association devenait négative après une année d'utilisation (sauf pour les associations comportant efavirenz et stavudine à forte dose).

Cohortes pré- et post HAART

La cohorte de patients étudiée prospectivement dans l'étude de Schifitto et al. (NEAD, 376 patients) a été constituée à partir de 1998, remplaçant une cohorte précédente (DANA) constituée durant la période pré-HAART. Les deux cohortes étaient constituées de patients

ayant moins de 200 CD4/mm³ avec ou sans détérioration cognitive, ou ayant entre 200 et 300 CD4/mm³ mais avec détérioration cognitive. L'objectif de l'étude était de déterminer si des marqueurs de l'activation immunitaire ou la charge virale collectés à l'entrée dans l'étude

étaient corrélés à la survenue d'une polyneuropathie sensitive distale. Le diagnostic de polyneuropathie était clinique, reposant sur l'existence de signes d'examen associés ou non à des plaintes subjectives à type de douleurs ou de paresthésies (formes symptomatiques *versus* asymptomatiques). A l'entrée dans la cohorte, 37,5 % des sujets présentaient des symptômes de polyneuropathie sensitive et n'ont pas été pris en compte dans l'étude. Par contre les 29,5 % qui présentaient d'emblée des signes de polyneuropathie asymptomatique ont été comptés dans l'analyse du nombre de patients développant une polyneuropathie sensitive symptomatique.

Il n'y avait pas de différence immunologique ou virologique entre les patients indemnes de polyneuropathie, asymptomatiques, ou symptomatiques, à l'entrée dans l'étude. Durant la période de suivi (durée médiane 17 mois), l'incidence estimée de survenue à 1 an d'une polyneuropathie symptomatique était de 21 % (alors qu'elle était de 36 % dans la cohorte

DANA, pré-HAART). Parmi les variables cliniques et biologiques relevées à l'entrée, l'âge, l'ancienneté de l'infection VIH, les scores fonctionnels physique et de Karnofsky, un score UPDRS > 4, la constatation d'une polyneuropathie asymptomatique, et le taux de M-CSF du liquide céphalo-rachidien, étaient des facteurs de risque de survenue d'une polyneuropathie ; au contraire, l'utilisation de didéoxynucléosides dans le traitement antirétroviral était un facteur de protection. A noter l'absence de signification particulière de la charge virale initiale ni du nombre de CD4/mm³, ni des taux de TNF-alpha, de MCP-1, de M-CSF et de MMP-2 sériques ou dans le liquide céphalo-rachidien.

Le taux de survenue d'une polyneuropathie symptomatique reste élevé dans cette population malgré la prise en charge par un traitement antirétroviral puissant, ce qui peut être lié au fait que l'âge et la durée de l'infection VIH sont des facteurs de risque significatifs de polyneuropathie. Les médicaments antirétroviraux n'influent pas sur la survenue d'une polyneuropathie symptomatique, y compris la prise antérieure de didéoxynucléosides, dont la présence dans la combinaison antirétrovirale à l'entrée était même un facteur corrélé négativement. -

Thomas de Broucker



VIH - MORTALITÉ

Décès liés au VIH : les enseignements de l'enquête « Mortalité 2000 »

Christine Larsen
InVS (Saint-Maurice)

11



Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy : emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS

Lewden C., Salmon D., Morlat P., Bevilacqua S., Jouglu E., Bonnet F., Heripret L., Costagliola D., May T., Chêne G. et le groupe Mortalité 2000
Int J Epidemiol., 2005, 34, 121-30

Les résultats de Mortalité 2000 parus dans *International Journal of Epidemiology* montrent que les causes de mortalité chez les personnes atteintes par le VIH se sont diversifiées dans l'ère post-HAART. D'où l'importance de la prise en charge des coinfections (VHC-VHB), l'importance de la prise en charge des consommations de tabac et d'alcool, mais aussi l'urgence d'une amélioration de l'accès au dépistage et aux soins.

Avec l'utilisation des associations antirétrovirales puissantes (HAART) ayant contribué à la diminution de la mortalité liée à l'infection à VIH, les causes de décès chez les personnes atteintes par le VIH se sont diversifiées. Ainsi, des effets secondaires délétères à long terme des antirétroviraux (dyslipidémie, par exemple) peuvent se manifester, et des résistances multiples se développer, conduisant à des impasses thérapeutiques. Avec l'accroissement de l'espérance de vie des personnes séropositives, la comorbidité des affections associées, telles que les infections par les virus des hépatites B et C, se manifeste. Il devient dès lors nécessaire d'en évaluer l'impact sur la mortalité. Or, si les décès des cas de sida sont déclarés dans le cadre de la déclaration obligatoire de sida (15 à 25 % de sous déclaration), la cause du décès n'est pas recueillie.

Charlotte Lewden et al. présentent les résultats de l'étude prospective française Mortalité 2000

qui a recueilli durant l'année 2000, dans les services spécialisés, les causes de décès chez les personnes séropositives prises en charge, ainsi que des données sur l'infection à VIH et les facteurs associés de comorbidité. Sur les 185 unités participantes, 964 décès ont été observés. Le sida reste la cause de décès la plus fréquente (47 %), le lymphome malin non-hodgkien étant la pathologie la plus souvent en cause (23 %). Pour 20% des personnes décédées de sida, le diagnostic d'infection à VIH était connu depuis moins de six mois.

Les autres causes de décès sont des cancers non classant sida et non liés aux hépatites B et C (11 %), puis les hépatites C (9 %) et B (2 %), les atteintes cardio-vasculaires (7 %), les infections bactériennes (6 %), le suicide (4 %) et les effets secondaires des antirétroviraux (1 %). Les personnes décédées de cancers non liés au sida sont 72 % à être fumeurs, et parmi ceux décédés d'hépatites, 54 % sont des consommateurs excessifs d'alcool. Si l'on compare avec la situation en 1992, les patients séropositifs meurent plus vieux, avec un taux de CD4/mm³ plus élevé. Cependant, ils meurent toujours jeunes (âge médian : 41 ans) et 33 % d'entre eux dans un dénuement socio-économique réel (absence d'assurance maladie, d'emploi, ou de logement, revenus inférieurs à 535 euros/mois ou situation irrégulière).

Améliorer la survie

Il y a peu de données sur les causes de mortalité dans l'ère post-HAART, et Mortalité 2000 apporte des informations essentielles à prendre

12

en compte pour améliorer la survie des patients séropositifs. Si les cancers liés au sida (lymphomes non-hodgkiniens, sarcome de Kaposi, cancer du col utérin) sont responsables d'un tiers des décès par sida dans cette enquête, ils représentaient 20 % des pathologies inaugurales de sida déclarées entre 1996 et 2000 chez les patients traités pour leur infection à VIH au moment du diagnostic [données InVS]. Encore trop peu d'études ont décrit chez les patients séropositifs la prise en charge, le pronostic et les facteurs associés à ces cancers.

▮ L'enquête Mortalité 2000 confirme la morbidité des coinfections par les virus des hépatites B et C qui sont responsables de plus d'un décès sur 5 parmi les causes de décès non liées au sida. Cette mortalité touche principalement les usagers de drogues, et majoritairement des personnes séropositives non atteintes de sida. Or, en 2004 en France, la prévalence estimée des coinfections VIH et virus des hépatites reste élevée¹, notamment pour le VHC (24,3 %), et elle est prépondérante (93 %) parmi les usagers de drogues. Les résultats de mortalité liée aux hépatites nous rappellent la nécessité du dépistage précoce de leur forme chronique et de leur impact sur le foie. Cette prise en charge doit naturellement inclure leur traitement² qui, en retardant ou interrompant l'évolution vers les formes sévères, réduira l'impact sur la mortalité.

Prendre en charge les facteurs associés

Cette étude rappelle également l'importance de la prise en charge des facteurs associés à la morbidité que sont l'alcool et le tabac. En effet, plus de la moitié des personnes qui décèdent de leur hépatite sont consommateurs excessifs d'alcool et fumeurs, et la majorité des patients décédés par cancer non lié au sida et aux hépatites virales B et C sont également fumeurs.

Enfin, cette enquête montre les conséquences du retard au dépistage et à la prise en charge de l'infection à VIH sur la survie des patients, en particulier ceux dont la situation socio-économique est particulièrement vulnérable. Parmi les décès par sida, 18 % des patients avaient un diagnostic d'infection à VIH qui datait de moins de six mois, et ils étaient pour

un tiers d'entre eux nés hors de France. Or la moitié des personnes chez qui un diagnostic de sida a été posé en France en 2003 ignoraient leur séropositivité VIH³, cette méconnaissance étant plus fréquente chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique sub-saharienne que chez les personnes de nationalité française. Les accès aux soins et au dépistage doivent donc être renforcés, et ce, en dépit des nouvelles règles d'attribution de l'Aide médicale d'Etat qui malheureusement ne les facilitent pas.

▮ Cependant, l'exhaustivité des décès de l'étude est estimée à 69 % du total des décès survenus en France en 2000 chez des personnes séropositives. Cette estimation est réalisée par la méthode capture-recapture à deux sources avec la base nationale des certificats de décès, en confrontant les discordances des décès entre les deux sources. Or, si la répartition des causes de décès manquants (30 %) est similaire à celle des décès inclus dans l'étude, les médecins qui les ont déclarés ne sont habituellement pas impliqués dans le suivi de patients séropositifs. Ces patients pourraient présenter des spécificités particulières à ne pas négliger dans la prise en charge. Le recrutement élargi aux services non spécialisés dans la prise en charge de l'infection à VIH, que les auteurs se proposent de réaliser lors de la prochaine étude en 2005, devrait en améliorer l'exhaustivité.

Ces données, néanmoins, soulignent l'importance de la détection et de la prise en charge précoce des cancers et des hépatites virales dans la population VIH+. Elles nous rappellent l'urgente nécessité d'améliorer l'accès au dépistage et aux soins de l'infection à VIH pour toute personne, et en particulier pour celles en situation de grande précarité. - **Christine Larsen**

Points clés :

En 2000 en France, dans l'ère post-HAART, la cause principale de décès des personnes atteintes par le VIH reste le sida pour 47 % des décès. Ces décès sont essentiellement dus au lymphome non hodgkinien et au retard dans le dépistage et la prise en charge de l'infection à VIH.

Les autres principales causes de décès sont le cancer (11 %), l'hépatite C (9 %) et les maladies cardio-vasculaires (7 %) pour lesquelles sont souvent associées des consommations excessives d'alcool ou de tabac.

1 - « Prévalence des coinfections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004 » BEH n° 23/2005, 109-112

2 - Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. « Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in hiv co-infected patients » J Hepatol, 2005, 42(5), 615-24

3 - Surveillance du VIH/sida en France. Rapport n° 2, données au 31 mars 2004 InVS, mai 2005 www.invs.sante.fr/publications/2005/vih_sida_france/vih_sida_france.pdf

VIH – DÉPISTAGE

Grande-Bretagne : banaliser le dépistage pour éviter les dépistages tardifs

13



Investigating the relationship between HIV testing and risk behaviour in Britain: National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles 2000
McGarrigle C.A., Mercer C.H., Fenton K.A., Copas A.J., Wellings K., Erens B., Johnson A.M.
AIDS, 2005,19(1), 77-84

Une enquête nationale anglaise révèle la relative faiblesse du recours spontané au test de dépistage du VIH. La forte corrélation relevée entre comportements à risque et dépistage est interprétée par les auteurs dans le sens d'une insuffisante normalisation du test, alors que, depuis 2001, les autorités britanniques redoublent d'efforts pour limiter les dépistages tardifs.

Le Royaume-Uni connaît un taux de prévalence de l'infection à VIH moindre que ses principaux voisins d'Europe de l'Ouest. Pour autant, la stratégie de contrôle de l'épidémie par un large accès au dépistage volontaire semble y avoir été moins développée qu'en France notamment. Motivées par le grand nombre d'infections non diagnostiquées dans le pays, dont la prévalence a été estimée à 31 %, et par un inquiétant taux d'infections néonatales, les autorités britanniques ont réorienté leur politique de dépistage en 2001.

Stéphane Le Vu
INVS

Elles ont fixé comme objectif d'améliorer l'offre et le recours au test, jusqu'alors relativement ciblés sur les groupes ou sous-populations à risque élevé, ou sur les centres urbains à plus fortes prévalences.

Dans ce contexte, l'article de McGarrigle et al. offre l'intérêt de fournir une estimation de la prévalence du recours au test VIH dans la population générale britannique, et d'identifier les comportements à risque associés. Les données sont issues de l'enquête NatSAL (National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles) réalisée entre 1999 et 2001, donc avant, voire pendant, la mise en place de cette nouvelle politique concernant le dépistage. Les participants représentent un échantillon stratifié de 12 110 personnes âgées de 16 à 44 ans, issues d'une population générale. Les données déclaratives concernent l'historique de dépistage VIH (ont-ils déjà été testé pour le VIH, et de quand date le dernier test), les raisons de recourir à un test, le site pour le réaliser, et l'(auto)appréciation

du risque d'être infecté par le VIH. Cette enquête trouve son équivalent en France dans l'enquête sur le comportements sexuels des français publiée en 1993¹, à quelques différences méthodologiques près (étendue d'âge des participants et mode d'interview). Des éléments de comparaison existent également avec les données sur le dépistage de l'enquête KABP 2001².

Peu de recours volontaire

14

Globalement, 32 % des participants déclarent avoir eu au moins un test dans leur vie, et 24 % déclarent avoir eu au moins un test dans les cinq ans. La majorité des tests ont été réalisés dans le cadre de dons de sang, et pour 17 % des femmes dans le cadre du suivi de grossesse. En conséquence, les hommes sont plus nombreux à déclarer d'autres motifs du recours au dernier test, tel un bilan de santé, ou le fait de se sentir à risque. Par la suite, les auteurs ayant considéré uniquement les tests issus d'une démarche volontaire, l'analyse multivariée excluait les tests réalisés dans le cadre de dépistages systématiques, à savoir dons de sang et dépistage anténatal. La mise en regard du recours au test VIH et des comportements à risque ne concernait donc que les 8 à 10 % d'hommes et 4 à 5 % de femmes ayant choisi de faire un test en Grande-Bretagne au cours des cinq années passées.

▮ L'enquête montre que certaines caractéristiques démographiques telles que la résidence dans le grand Londres, l'âge supérieur à 25 ans, et l'ethnie noire africaine sont associés à un plus grand recours au test. Les facteurs de risques comportementaux ajustés sur les variables démographiques et associés au recours au test étaient pour les deux sexes : le grand nombre de partenaires sexuels, un antécédent d'infection sexuellement transmissible (IST), avoir eu un partenaire sexuel étranger, des relations homosexuelles masculines, et avoir consommé de la drogue par injection. On peut se demander si le fait d'exclure les tests réalisés dans le cadre de dons de sang et du dépistage anténatal permet réellement d'isoler les dépistages volontaires. En effet, d'autres circonstances d'un dépistage peu ou pas décidé par la personne, peuvent être

incluses dans l'analyse. C'est le cas des tests demandés par une compagnie d'assurance ou de prêts, et d'un certain nombre de bilans réalisés à l'occasion d'une demande de soins sans rapport avec le VIH. Si l'analyse ne tient pas compte de ces motifs de dépistage, et rien ne l'indique, la relation recherchée entre recours au test et comportements à risque ou facteurs démographiques s'en trouve faussée.

Perception du risque

Les cliniques de prise en charge des IST sont le plus souvent citées pour la réalisation des tests par les femmes (44 %), les hommes (34 %) et particulièrement les homosexuels masculins (52 %). La consultation de médecine générale représente le deuxième « site » de dépistage, et le troisième est constitué par les « autres sites » que les auteurs ne citent pas.

Chez les hommes comme chez les femmes, les personnes qui se considèrent le plus à risque déclarent plus souvent avoir eu recours au test. Cependant, cette relation entre perception du risque et recours au test n'est pas retrouvée chez les homosexuels masculins, dont 36 % en moyenne déclarent avoir été testés dans les cinq ans. Le statut sérologique n'étant pas recueilli, la perception du risque peut être influencée par la séropositivité sans que l'on puisse le distinguer. Les auteurs citent ce fait comme pouvant expliquer l'absence de relation entre perception du risque et recours au test dans la population homosexuelle masculine.

▮ L'intérêt d'avoir des résultats d'une enquête par sondage de ce type est de disposer d'estimations applicables à la population générale. La raffinement de cette enquête est également de sur-échantillonner les populations urbaines et les minorités ethniques de façon à obtenir des estimations précises dans ces groupes particuliers et en faible nombre parmi la population.

Banaliser le test

A la lecture de cet article, on mesure la différence de situation vis-à-vis du dépistage entre la France et la Grande-Bretagne. En effet, cet état des lieux sur le dépistage en Grande-Bretagne montre que « seulement » un tiers de la population a été testé (24 % dans les 5 ans) et que moins de 10 % l'ont été de leur propre

1 - Spira A, Bajos N
Les comportements sexuels en France, La documentation française, 1993

2 - Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France
Observatoire régional de santé d'Ile-de-France, 2001

initiative. En France, la prévalence du dépistage semble supérieure avec, en 2001, 46 % de personnes ayant effectué un test et 30 % l'ayant réalisé dans les cinq ans². Mais surtout, l'article le montre, plus de la majorité (61 %) des tests réalisés en Grande-Bretagne ont pour motif le don de sang, et le recours volontaire à un dépistage est ainsi en retrait dans ce pays. L'article, hormis une comparaison des chiffres de prévalence du dépistage avec des pays anglo-saxons, ne met pas réellement ses résultats en perspectives. Pourtant, par plusieurs aspects, cet article révèle les conséquences du manque d'engagement du Royaume-Uni, durant les années 1990, dans le dépistage comme composante du contrôle de l'épidémie. Comme l'expliquait en 1998 un des auteurs de l'article³, c'est le caractère exceptionnel qui a été attribué à cette maladie qui a fortement influencé les choix de politique publique du pays, et un réajustement qui passait par une

normalisation du dépistage était nécessaire. Aujourd'hui encore, le modèle de prévention de la transmission du VIH par le dépistage volontaire est mis en question, avec la mise en place de tests rapides, la remise en cause de l'entretien pré-test et de la stratégie de ciblage des risques, aux Etats-Unis comme au Royaume-Uni. - **Stéphane Le Vu**

3 - De Cock KM, Johnson AM
« From exceptionalism to normalisation : a reappraisal of attitudes and practice around HIV testing »
BMJ, 1998, 316(7127), 290-3

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.

mai/juin 2005 n° 122 TRANSCRIPTASES
VIH et virus des hépatites

JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

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

Jeunes homosexuels masculins : facteurs associés à une séropositivité ignorée

16

Pierre-Olivier de Busscher
Sida Info Service (Bordeaux)

Les résultats du Young Men's Survey Study Group américain parus récemment dans *Journal of Aids* montrent qu'une proportion importante de jeunes hommes homosexuels séropositifs ignorent leur séropositivité ; ils sont alors majoritaires à pratiquer des pénétrations anales non protégées, à se percevoir comme étant à faible risque d'être contaminé, et à ne pas avoir recouru au dépistage dans l'année passée.

A partir des données des deux phases de l'enquête Young Men Survey (YMS) réalisée par le CDC, l'étude de MacKellar et al. avait pour objectif d'évaluer la proportion et la distribution des personnes ignorant leur séropositivité parmi des hommes homosexuels âgés de 15 à 29 ans dans 6 grandes villes des Etats-Unis ; les éventuelles corrélations avec la pratique de la pénétration anale sans préservatif, avec la perception des risques par les individus, et avec le recours tardif au dépistage étaient également étudiées.

Le protocole de l'enquête YMS a consisté en deux phases d'interviews par questionnaire, et l'interview était suivie d'un entretien de counseling et d'un prélèvement sanguin en vue d'un

test VIH ; la première phase concernait des hommes âgés de 15 à 22 ans (terrain réalisé entre 1994 et 1998), et la seconde des hommes entre 23 et 29 ans (terrain réalisé entre 1998 et 2000). L'enquête était réalisée à Baltimore, Dallas, Los Angeles, Miami, New York et Seattle. Dans chaque ville, les auteurs avaient identifié des espaces et des périodes de la journée où les enquêteurs étaient susceptibles de rencontrer sur une période de 4 heures au moins 7 hommes éligibles (hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes inclus dans la tranche d'âge considérée). Chaque mois, une douzaine de sites étaient tirés au sort, et sur chacun d'entre eux des recruteurs approchaient des hommes paraissant correspondre aux critères, pour procéder ensuite à un bref entretien d'éligibilité. Les personnes éligibles qui acceptaient d'être interviewées recevaient une compensation de 40 à 50 dollars et se voyaient proposer un rendez-vous de remise de test sous 15 jours comportant un entretien de counseling post-test.

Cette méthodologie a permis le recrutement de 6 556 hommes à partir de 263 espaces identifiés dans les 6 villes. Au final, l'échantillon utile comptait 5 649 individus. Parmi ces hommes, 49 % avaient entre 15 et 22 ans, 44 % étaient



Unrecognized HIV infection, risk behaviors, and perceptions of risk among young men who have sex with men : opportunities for advancing HIV prevention in the third decade of HIV/AIDS
MacKellar D.A., Valleroy L.A., Secura G.M., Behel S., Bingham T., Celentano D.D., Koblin B.A., Lalota M., McFarland W., Shehan D., Thiede H., Torian L.V., Janssen R.S., Young Men's Survey Study Group
JAIDS, 2005, 38(5), 603-14

blancs, 20 % noirs, 28 % hispaniques, 5 % asiatiques, 3 % métisses et autres. Les principaux espaces de recrutement ont été des discothèques (28 %), la rue (25 %), des bars (14 %), ou des commerces de sociabilité (salle de sports, cafés, 12 %).

Une séropositivité méconnue malgré un recours au dépistage

Parmi les personnes ainsi recrutées, 10 % ont reçu un résultat positif à leur test (573 individus); parmi elles, 77 % (soit 439) ignoraient leur séropositivité. L'échantillon comptait 5 076 hommes séronégatifs. La proportion d'hommes qui étaient séropositifs mais l'ignoraient avant l'enquête était supérieure à 50 % dans toutes les villes sauf Seattle (40% – sachant que Seattle est aussi la ville où la prévalence était la plus faible, avec 3,6 % de personnes atteintes). Face à cette méconnaissance, l'inégalité ethnique était manifeste puisque, sur les 573 séropositifs, 60 % des Blancs ignoraient leur sérologie positive, et ils étaient 69 % parmi les Hispaniques et 91 % parmi les Noirs. D'autres facteurs étaient associés à cette ignorance : un niveau moindre d'éducation, le fait d'avoir quitté le système scolaire, ainsi que l'âge (la méconnaissance était plus fréquente dans la phase 2 (23-29 ans) mais aussi parmi les hommes les plus âgés dans chaque phase).

En revanche, cette méconnaissance n'était pas liée à un manque d'information sur le test ou à un refus d'y recourir. En effet, plus de 82 % des personnes qui ignoraient leur séropositivité avaient été testées préalablement à l'étude, avec, en grande majorité, un résultat négatif (quelques-uns avaient eu un résultat douteux ou ignoraient le résultat de ce test). Reste que pour 45 % de ces personnes, ce dernier test négatif remontait à plus d'un an.

De manière plus générale, tant les personnes infectées ignorant leur statut que les non infectées ayant réalisé un dépistage durant l'année précédant l'étude ont souligné, dans plus de 4 cas sur 10, n'avoir reçu aucun counseling à la suite de ce test. De la même façon, les enquêtés, qu'ils soient séropositifs ou séronégatifs, témoignaient d'un usage régulier similaire du système de soins, à la seule différence

que les hommes infectés rapportaient de manière significativement plus importante n'avoir jamais eu à discuter de l'opportunité d'un dépistage avec le personnel de santé.

Prévalence, perception des risques et pratiques sexuelles

L'ignorance de sa séropositivité était fortement liée à la perception des risques et aux styles de vie sexuelle. Ainsi, parmi les 439 hommes qui ignoraient leur séropositivité, une grande proportion se percevait comme étant à faible risque d'être séropositif (59 %) et, de façon moindre, comme à faible risque de le devenir un jour (44 %). Cette manière de s'appréhender comme à faible risque était encore plus nette chez les séronégatifs (respectivement 85 % et 61 % pour l'une et l'autre des propositions). Parmi les hommes qui ignoraient leur séropositivité, le fait de se percevoir comme étant à faible risque d'être contaminé était associé avec la jeunesse (cette perception était plus fréquente chez les 15-22 ans, et chez les plus jeunes dans chacune des tranches), mais aussi avec le fait d'avoir déjà été dépisté séronégatif avant l'étude, avec le fait de n'avoir jamais eu d'IST, d'avoir eu un nombre de partenaires plus restreint tout au long de la vie, et de ne pas avoir eu de rapport anal non protégé durant les six mois précédant l'entretien (voir tableau 1).

Les hommes qui ignoraient leur séropositivité étaient plus nombreux que les enquêtés séronégatifs à avoir eu plus de 20 partenaires au cours de la vie, à pratiquer la pénétration anale, et à consommer des drogues par voie intraveineuse (voir tableau 2). Ils étaient également plus nombreux à déclarer des relations anales non protégées dans les six derniers mois; les raisons avancées pour ne pas utiliser un préservatif étaient alors qu'ils se « savaient » séronégatifs, qu'ils « savaient » que le partenaire l'était, ou bien qu'ils le considéraient comme étant à faible risque.

La proposition d'une stratégie centrée sur le test de dépistage

Outre la discussion des limites de cette étude et sa comparaison avec d'autres enquêtes, ces résultats amènent les auteurs à différentes pro-

La proportion d'hommes qui étaient séropositifs mais l'ignoraient avant l'enquête était supérieure à 50 % dans toutes les villes sauf Seattle

Tableau 1. Caractéristiques associées au fait de se percevoir comme étant à faible risque chez les hommes séropositifs ignorant leur statut

	proportion (%)	odds ratio ajusté (IC95 %)
âge		
15-22	66	1,7 [1,0-2,7]
23-29	55	référence
statut sérologique avant l'enquête		
inconnu/indéterminé	45	référence
négatif	64	2,4 [1,5-4,0]
antécédent d'IST		
oui	39	référence
non	69	2,6 [1,6-4,2]
partenaires au cours de la vie		
1-5	77	2,4 [1,3-4,6]
6-19	69	1,8 [1,0-3,1]
>20	44	référence

18

positions, dans un double objectif de limiter le retard dans l'accès aux traitements et de réduire la transmission du virus. D'une part, ils proposent de renforcer l'offre de dépistage en le proposant de manière systématique dans les centres de santé où la prévalence est supérieure à 1 %, en procédant à une évaluation systématique des risques encourus dans ceux où la prévalence est inférieure, en incitant à des actions de dépistages « hors les murs » dans les clubs, les bars et les « quartiers gay », et en recourant à des tests rapides permettant une remise des résultats en 20 minutes. D'autre part, l'objectif est de permettre une optimisation qualitative des conditions de réalisation du test, en rendant automatique un entretien de prévention après chaque remise d'un résultat négatif, et en proposant des espaces de counseling pour les couples. Enfin, les auteurs recommandent de répondre à une éventuelle crainte du dépistage chez certains individus en dédramatisant le test et en communiquant mieux sur les bénéfices des trithérapies et sur l'existence de lois et d'organisations anti-discriminatoires au bénéfice des séropositifs.

Et en France ?

Si l'article de MacKellar et al. propose des résultats et des pistes d'actions dont on pourra facilement relever les spécificités nord-américaines, il apporte cependant un éclairage original sur la question des outils préventifs, ou plus exactement sur la place du test de dépistage dans la gamme de ces outils.

Le premier enseignement central de cette étude est évidemment la part très importante de personnes ignorant leur séropositivité alors même qu'elles avaient déjà été testées avec un résultat négatif. Cette donnée renvoie, en France, à une situation souvent présentée comme un paradoxe : comment expliquer, alors que la population homosexuelle est, au travers des enquêtes comportementales, le groupe le plus dépisté, que tant d'hommes homosexuels découvrent encore leur séropositivité au moment de l'entrée dans la maladie ? Elle souligne par ailleurs une donnée du baromètre gay 2002, où, si 11 % de la population ayant répondu à ce questionnaire diffusé dans les commerces gays et sur les lieux de drague extérieurs n'étaient pas testée, 14 % des répondants avaient été dépistés mais affirmaient néanmoins ne plus être certains d'être séronégatifs¹. L'étude américaine apporte un début de réponse à cette situation : l'importance du nombre de dépistages remontant à plus d'un an. Dans ce contexte, l'incitation au dépistage se trouve dans une double contrainte : à la fois promouvoir l'actualisation de la connaissance du statut sérologique, tout en évitant des formes compulsives de recours au test, qui avaient été décrites dans certains travaux d'anthropologie comme une forme de protection imaginaire². L'importance de la démarche de counseling à la suite d'un résultat négatif s'en trouve bien évidemment considérablement confirmée. Ceci

Les facteurs associés à cette méconnaissance étaient l'origine ethnique, le niveau d'études, ou l'âge, la perception individuelle des risques, et le style de vie sexuelle

1 - Michel A, Velter A, Semaille C
Barometre Gay a survey in commercial gay venues Paris (France) : 2000 and 2002
Poster XV International AIDS Conference Bangkok 11-16/07/2004

2 - Mendès-Leite R
« Identité et altérité : protections imaginaires et symboliques face au sida »
Gradhiva, n°18, 1996

Tableau 2. Comparaison entre les hommes séropositifs ignorant leur séropositivité et les hommes séronégatifs

	hommes séropositifs ignorant leur séropositivité (n = 439) %	hommes séronégatifs (n = 5057) %	odds ratio ajusté (IC95 %)
sentiment d'être à faible risque de devenir séropositif			
non	56	39	référence
oui	44	61	0,6 [0,5 - 0,8]
partenaires au cours de la vie			
1-5	21	33	référence
6-19	31	30	1,5 [1,1 - 2,1]
>20	47	37	1,7 [1,2 - 2,3]
relations anales non protégées dans les 6 derniers mois			
non	49	56	référence
oui	51	44	
pratiquer la pénétration anale au cours de la vie			
non	10	23	référence
oui	90	77	2,3 [1,6 - 3,3]
usage de drogues par voie intraveineuse au cours de la vie			
non	90	94	référence
oui	10	6	1,7 [1,2 - 2,5]

pose, dans le contexte français, la question de la masse de sérologies remises hors du dispositif des Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), et donc de la formation des médecins à la remise d'un test négatif.

Une gestion probabiliste des risques en échec

Le second enseignement de cette étude pose la question de l'auto-évaluation des risques par l'individu. En effet, si l'ignorance de sa séropositivité est associée ici à un plus grand nombre de partenaires, en revanche, parmi les personnes qui ignoraient leur séropositivité, le fait de se percevoir comme étant à faible risque d'être contaminé était associé à des facteurs probants : nombre restreint de partenaires au cours de la vie, antécédent de dépistage négatif, absence d'antécédent d'IST. S'il s'agit donc d'une population qui pouvait assez légitimement avoir une représentation d'elle-même comme étant à faible risque d'être séropositif ou de le devenir, ceci pose alors la question d'une gestion probabiliste des risques sexuels – gestion probabiliste en l'occurrence d'autant plus problématique qu'elle entraîne ici la méconnaissance de sa séropositivité.

Enfin, il convient de souligner les limites de cette étude, non pas tant en vertu du contexte

culturel différent, qu'en vertu des dates des deux terrains. Les deux phases de recueil des données ayant été achevées en 2000, cette étude laisse sans réponse un certain nombre d'interrogations soulevées par l'évolution des comportements au sein de la population homosexuelle. On pensera en premier lieu au barebacking. En effet, cette étude prend pour hypothèse, de manière sous-jacente, que la connaissance du statut sérologique aide à limiter la transmission du virus. L'émergence des pratiques bareback remet-elle en cause ce préalable ? Ou bien, à l'inverse, la mise en place de stratégies de « séro-triage » comme celles qui ont pu être identifiées par l'étude d'un site Internet de rencontres bareback³ renforce-t-elle la place du dépistage dans les stratégies individuelles ? De même, les jeunes étudiés ici sont la génération qui a connu une forte proximité à l'épidémie, y compris avant l'arrivée des trithérapies. Il paraît dès lors probable que l'attitude par rapport au dépistage, et les perceptions face au risque, aient changé. Cependant, tout l'intérêt de cette étude réside dans le lien établi entre pratiques du dépistage, pratiques sexuelles et évaluation individuelle des risques, et la dynamique entre ces trois éléments est certainement l'un des axes les plus pertinents à explorer vis-à-vis de la population homosexuelle. - Pierre-Olivier de Busscher

3 - Léobon A
« Les usages & les impacts d'Internet dans la population homo & bisexuelle masculine »
<http://gaystudies.org/recherche/barebacking/methodologie.htm>

Epidémiologie moléculaire de l'hépatite C

Yoann Morice, Jean-Michel Pawlotsky
Laboratoire de Virologie, Inserm U635
Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12
(Créteil)

L'étude présentée ici des dynamiques de transmission mondiale du VHC grâce aux outils moléculaires permet de décrire la rapide diffusion du virus chez les toxicomanes par voie veineuse au cours du vingtième siècle. Ces résultats renforcent la nécessité de programmes de réduction des risques de transmission du VHC au sein de cette communauté exposée afin d'enrayer l'épidémie.

Dans les pays industrialisés, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est la cause principale de survenue des cirrhoses et des cancers primitifs du foie. Depuis la mise en place du dépistage obligatoire du VHC dans les dons de sang au début des années 1990, l'usage de drogues par voie veineuse est devenu la première cause de transmission du VHC. La séroprévalence chez les toxicomanes peut ainsi parfois atteindre des chiffres très élevés, de l'ordre de 30 à 80 % en Europe, aux Etats-Unis ou en Australie.

Histoire et épidémiologie

L'histoire de l'épidémie reste difficile à appréhender, du fait : (i) de la découverte relativement récente du virus, (ii) du manque d'échantillons sériques archivés dans des conditions acceptables au-delà de 30 ans qui permettraient des études épidémiologiques rétrospectives, et (iii) de l'absence de symptômes au cours de l'infection aiguë et souvent à la phase chronique, qui

rend difficile l'estimation des prévalences passées. Ces constatations expliquent l'importance du développement de méthodologies reposant sur l'épidémiologie moléculaire afin de comprendre l'histoire de l'épidémie d'hépatites C.

▮ Aujourd'hui, 6 génotypes ont été identifiés, chacun pouvant être subdivisé en de nombreux sous-types. Dans les pays industrialisés, les toxicomanes par voie veineuse (TIV) sont principalement infectés par les virus de sous-type 1a et 3a. La grande diversité génétique des génotypes 1 et 3, respectivement en Afrique de l'Ouest et en Asie, suggère une longue présence endémique de ces virus au sein des populations humaines de ces régions. Les théories actuelles supposent que les virus 1a et 3a contemporains ont émergé de populations virales ancestrales présentes respectivement dans chacun de ces deux continents.

L'étude de Pybus et coll. parue récemment dans *Infection, Genetics and Evolution*, avait pour objectif d'aborder la transmission du VHC d'un point de vue dynamique, afin d'apporter des précisions sur le développement dans le temps de l'épidémie actuelle. Pour cela, les auteurs ont utilisé une approche statistique fondée sur la théorie de la coalescence. Cette théorie permet d'estimer la taille passée d'une population infectée à partir d'analyses phylogéniques de séquences virales provenant de patients actuellement infectés et échantillonnés au hasard. En d'autres termes, l'analyse de séquences virales infectant aujourd'hui des patients TIV permet de reconstituer l'histoire de l'épidémie de l'infection par le VHC dans ce groupe.



The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users
Pybus O.G., Cochrane A., Holmes E.C., Simmonds P.
Infection, Genetics and Evolution, 2005, 5, 131-39

Dynamiques passées

L'étude a été réalisée à partir de données de séquences de 146 malades réalisées dans la région codant l'ARN polymérase virale NS5B. Tous étaient des TIV infectés par un VHC de sous-type 1a ou 3a et originaires de différents pays : Grande-Bretagne, France et Australie.

▮ Ce travail suggère une période de croissance exponentielle au cours du vingtième siècle, à la fois pour les sous-types 1a et 3a, du même ordre pour les deux types de virus, avec un doublement du nombre d'infections environ tous les 7 ans. Ces résultats suggèrent par ailleurs une infectiosité identique des deux sous-types viraux dans la population étudiée. Les histoires épidémiologiques des virus 1a et 3a semblent cependant différentes.

La propagation des virus de sous-type 1a aurait ainsi connu deux phases bien distinctes. La première phase dite « endémique » était caractérisée par une taille constante de la population infectée, probablement en Afrique de l'Ouest. La deuxième phase dite « exponentielle » aurait débuté entre 1924 et 1953 et a vu l'introduction des VHC de sous-type 1a dans les pays industrialisés au moins en 3 occasions distinctes, et cela probablement au travers de l'établissement de nouveaux réseaux de transmission. L'identification des modes de transmission reste cependant spéculative. Des données épidémiologiques récentes suggèrent l'introduction initiale de ce sous-type viral dans les communautés utilisatrices d'opiacés par injection.

▮ Les analyses phylogéniques réalisées pour les virus de sous-type 3a ne permettent pas de préciser clairement la fin de la phase « endémique » de ce sous-type viral. La croissance épidémique des VHC-3a aurait débuté au cours des premières décennies du vingtième siècle. Contrairement au virus de sous-type 1a, les réseaux de transmission responsables de cette rapide expansion restent inconnus. Les auteurs avancent tour à tour les interventions médicales dans des conditions non stériles, les mouvements de populations en provenance du continent asiatique (berceau supposé des VHC de type 3) ou la transmission des VHC-3a dans un nombre restreint de nouvelles populations, suivie d'une transmission dans la population crois-

sante de TIV, sans pouvoir étayer ces hypothèses par des données épidémiologiques.

Dynamiques futures

Les observations empiriques suggèrent enfin que la vitesse de diffusion du VHC chez les TIV a été contrainte dès le début par la taille de la population cible, dont la croissance, plus que le potentiel intrinsèque de transmission des virus, serait à l'origine de la pandémie actuelle.

▮ Les observations rapportées dans ce travail sont en accord avec de précédentes études faisant appel aux mêmes approches méthodologiques^{1,2}. Celles-ci ont permis de retracer l'histoire épidémique des virus de types 1a et 1b, pour des populations infectées de pays situés sur des continents différents (Etats-Unis, Japon, Vietnam, Indonésie et Brésil). Il apparaît clairement que l'épidémiologie de ces deux sous-types est caractéristique du pays étudié, de par les modes de contamination et les dynamiques d'évolution épidémiques. Ainsi, selon le pays étudié, l'usage de drogue par voie veineuse, la transfusion sanguine, les interventions médicales ou l'hémodialyse sont des facteurs de risque majeurs pouvant être associés, sur la base des analyses phylogéniques et en accord avec les données épidémiologiques locales, à l'émergence plus ou moins rapide dans ces populations humaines des virus 1a ou 1b, au cours du vingtième siècle.

La compréhension de l'histoire des épidémies du VHC demeure une étape essentielle dans la modélisation mathématique de l'incidence des infections par le VHC dans les prochaines décennies. Celle-ci est en effet indispensable pour évaluer le coût de l'hépatite C pour les systèmes de santé publique et pour permettre la mise en place de stratégies ou de mesures adaptées au contrôle rationnel du VHC. - Yoann

Morice, Jean-Michel Pawlotsky

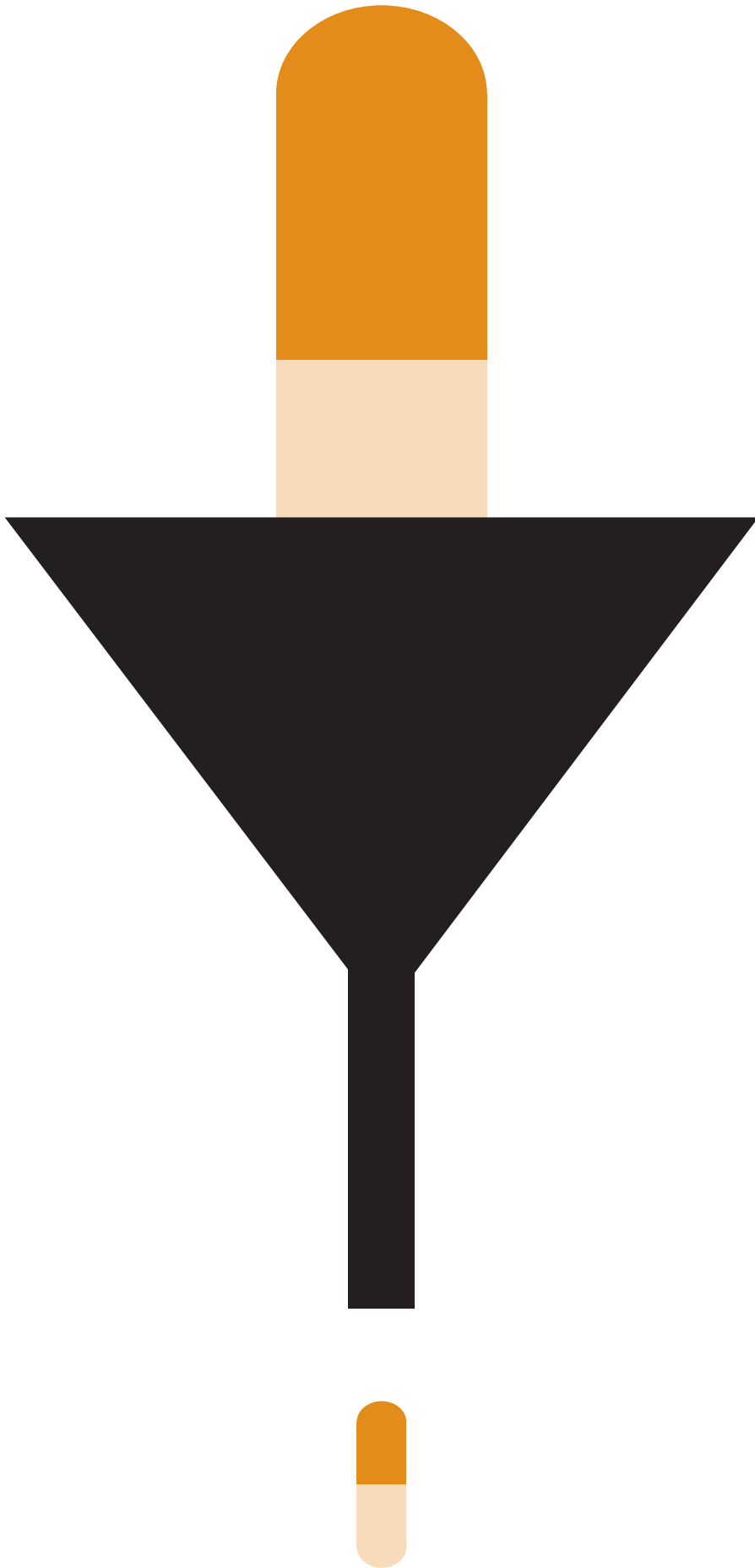
Point-clés :

Les méthodes d'analyse de la coalescence ont permis de reconstituer l'histoire épidémique des VHC de sous-type 1a et 3a et la vitesse de diffusion de ces virus au sein de populations toxicomanes par voie veineuse.

Chacun de ces sous-types viraux a connu une période de croissance exponentielle au cours du vingtième siècle, avec un doublement du nombre d'infections tous les 7 ans.

1 - Nakano T., Lu L, Liu P, Pybus OG
« Viral gene sequences reveal the variable history of hepatitis C virus infection among countries »
J Infect Dis, 2004, 190, 1098-108

2 - Pybus OG, Charleston MA, Gupta S, et al.
« The epidemic behavior of the hepatitis C virus »
Science, 2001, 292, 2323-5



La nouvelle législation indienne sur les brevets

23

Gaëlle Krikorian

Les exigences de l'OMC

L'Inde est l'un des 147 pays aujourd'hui membres de l'Organisation Mondiale du Commerce. En participant à cette organisation, les Etats se sont engagés à respecter l'ensemble des accords signés en 1994 lors de la création de l'OMC, dont l'accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle touchant au Commerce (ADPIC) qui fixe un standard minimum de protection de la propriété intellectuelle.

Les Etats membres de l'OMC ont pris l'engagement d'intégrer ces règles à leurs législations nationales selon un calendrier qui variait en fonction de leur niveau de développement. Les pays industrialisés devaient le faire dès le 1^{er} janvier 1995. En revanche, les pays en développement avaient jusqu'en 2000 pour se mettre en conformité avec l'ensemble des textes, et jusqu'en 2005 pour appliquer l'accord ADPIC dans le domaine pharmaceutique lorsqu'ils ne délivraient pas de brevets pour les médicaments avant leur entrée dans l'OMC. Les pays les moins avancés (PMA) bénéficiaient d'une période de transition jusqu'en 2006, qui a été prolongée jusqu'en 2016 pour le domaine pharmaceutique lors de la conférence de l'OMC à Doha de novembre 2001.

▮ L'Inde faisait partie du groupe des « pays en développement » n'appliquant pas les brevets aux produits pharmaceutiques avant la signature de l'OMC, et qui avait donc jusqu'au 1^{er} janvier 2005 pour adopter une législation conforme à l'accord sur les ADPIC dans ce domaine.

Cette mise en conformité s'est faite en mars dernier, avec l'amendement par le Parlement indien de la législation sur les brevets en vigueur depuis 1970. Le *Patents Act* prévoit ainsi désormais l'octroi de brevets pour les produits pharmaceutiques, et non plus seulement pour les procédés de fabrication. La nouvelle législation, validée par le président de la République, est entrée en application en avril 2005.

Enjeux en matière d'accès aux médicaments

L'application des règles de l'OMC dans le domaine pharmaceutique en Inde et la modification de la législation indienne ont soulevé, et continuent de susciter, de nombreuses inquiétudes.

Pendant plus de trente ans, l'absence de brevets sur les médicaments a permis à l'industrie pharmaceutique indienne, en ayant recours à d'autres procédés de fabrication que ceux uti-

lisés par les multinationales, de mettre au point des versions génériques de nombreux produits.

▮ Pour prendre conscience de l'impact que peut avoir la mise en application des standards de l'OMC en Inde, il faut considérer la place et le rôle que joue la production pharmaceutique indienne pour les malades des pays pauvres. La production pharmaceutique des compagnies indiennes ne représente certes que 1,5 % du marché pharmaceutique mondial en termes de montant des ventes ; mais, en revanche, les produits indiens constituent 20 % de la consommation mondiale de médicaments. Au niveau national, 75 % des médicaments consommés sont produits par des entreprises indiennes. Les exportations représentent aujourd'hui 20 % de la production totale du pays ; 66,7 % d'entre elles ont pour destination des pays en développement.

▮ Dans le domaine du sida, les compagnies indiennes ont joué un rôle crucial dans la réduction du prix des médicaments antirétroviraux, en permettant de sortir d'un contexte de monopole.

Début 2000, la compagnie Cipla commercialisait une trithérapie générique à 800 dollars par an et par patient, ce qui représentait une réduction de plus de 90 % par rapport aux prix des multinationales. La multiplication des offres par différentes compagnies indiennes (Cipla, Hetero, Aurobindo, Ranbaxy, Strides, etc.) a accéléré la chute des prix, qui a atteint 95 % pour les trithérapies de première ligne – le prix le plus bas d'une trithérapie est aujourd'hui d'environ 150 dollars par an et par patient. Dans de nombreux programmes d'accès aux traitements sur le continent africain, entre 50 et 75 % des médicaments consommés par les malades sont achetés auprès des producteurs indiens.

▮ Mais l'Inde joue également un rôle majeur dans la production de matière première qui permet de fabriquer les médicaments – ce qui n'est pas anodin quand on sait que le prix de la matière première représente au moins 80 % du coût de fabrication. Ainsi, 90 % de la matière première utilisée en Thaïlande pour produire les antirétroviraux est originaire d'Inde. Les trois compagnies sud-africaines qui fabriquent actuellement des antirétroviraux achètent exclusivement leur matière première auprès des

compagnies indiennes. La matière première venant de Chine et d'Inde est également prédominante sur le marché brésilien, où 90 % des soumissions aux appels d'offre pour l'achat de principes actifs d'antirétroviraux ont pour origine les producteurs asiatiques.

La fabrication de la nouvelle loi

Les débats sur la mise en conformité de la législation indienne avec l'accord sur les ADPIC ont débuté dès 1995. Plusieurs générations de projets de loi se sont succédées. Le dernier projet, introduit en décembre 2003 au Parlement, a entraîné une vive réaction des associations de défense des droits des malades, en Inde et dans le monde entier. En effet, ce projet de loi ne se contentait pas d'intégrer les standards requis par l'OMC, mais prévoyait des dispositions de protection de la propriété intellectuelle plus dures que celles exigées par l'accord sur les ADPIC. Ceci peut paraître paradoxal au regard de l'importance de l'industrie productrice de génériques en Inde. Cependant, à l'instar de l'action de lobbying menée par les multinationales et certains pays riches, il faut prendre en considération la volonté d'une partie des compagnies indiennes de s'inscrire désormais dans le même système de protection des innovations par des monopoles que les multinationales. En outre, l'arrivée à échéance de nombreux brevets sur des produits qui font de très importantes ventes sur les marchés occidentaux représente un intérêt économique particulièrement important pour ces compagnies, sans commune mesure avec la vente de génériques de médicaments brevetés dans les pays pauvres.

▮ Sous la pression de la mobilisation des ONG indiennes (voir p. 26), et d'une certaine prise de conscience des enjeux au niveau international, plusieurs amendements au projet de loi ont été obtenus *in extremis* par les partis de gauche indiens. Les malades, les associations de défense des droits de l'homme et les professionnels de santé, en Inde et dans de nombreux pays en développement, restent cependant inquiets.

La production pharmaceutique des compagnies indiennes représente 1,5 % du marché pharmaceutique mondial en termes de montant des ventes, et 20 % de la consommation mondiale de médicaments

La possibilité de passer outre le droit des brevets en Inde pour imposer le droit à la santé dépendra donc de l'interprétation et de l'application concrète qui sera faite des dispositions prévues par la loi

Impact de la nouvelle loi

L'application de la nouvelle législation impose désormais un monopole par le brevet de vingt ans sur les médicaments. Ceci ne s'appliquera pas aux produits inventés avant 1995. En revanche, les médicaments inventés à partir de 2005 ne pourront plus être produits et commercialisés librement en versions génériques. En clair, cela signifie que l'alternative des génériques indiens pour les nouveaux médicaments

risque de disparaître, pour les malades d'Inde comme pour ceux de l'ensemble des pays pauvres.

▮ L'une des seules possibilités de contourner cette entrave sera désormais l'octroi par l'Inde de licences obligatoires à ses producteurs, c'est-à-dire l'autorisation donnée par l'Etat à certains fabricants de produire, d'importer ou de commercialiser des versions génériques de médicaments protégés par les brevets. Or la disposition inscrite dans la nouvelle loi qui définit les conditions d'utilisation des licences obligatoires est plus restrictive que les standards de l'OMC. Elle impose notamment un minimum de trois ans après l'attribution d'un brevet pour recourir aux licences obligatoires. D'une façon générale, la procédure est particulièrement lourde et complexe, et n'est assortie d'aucun barème des niveaux de royalties qui doivent être versées au détenteur du brevet. Délais, abus, conflits entre producteurs de génériques et détenteurs de brevets représenteront ainsi autant d'entraves à la fabrication de génériques et à l'accès aux médicaments.

▮ Le caractère relativement flou et libre à l'interprétation de certaines dispositions de la loi, notamment des conditions de brevetabilité, risque par ailleurs de permettre l'obtention de brevets pour des produits anciens légèrement modifiés ou au prétexte d'un usage nouveau mis en évidence. Cette pratique, appelée evergreening, ouvre la porte au maintien de situations de monopole pour des durées qui pourront excéder largement les vingt années.

▮ En ce qui concerne les médicaments inventés entre 1995 et 2005, la situation est incertaine. Une procédure particulière a été prévue par l'OMC, le système de « boîte aux lettres »,

mis en place en Inde comme dans 12 autres pays qui ne délivraient pas de brevets pour les médicaments. Ce système prévoyait que les demandes de brevets déposées par les compagnies pharmaceutiques soient recueillies et conservées entre 1995 et 2005 pour être traitées à partir du 1^{er} janvier 2005. Ceci peut entraîner l'octroi de brevets pour des médicaments qui n'étaient jusqu'à présent pas protégés, et dont des versions génériques étaient produites et commercialisées. Environ 9 000 demandes de brevets ont été déposées en Inde de 1995 à 2005. Les modifications de la législation obtenues lors des dernières négociations entre les partis de gauche et le gouvernement devraient permettre de maintenir la production des produits qui étaient d'ores et déjà fabriqués par les compagnies indiennes contre le paiement d'une redevance raisonnable. Il s'agirait en somme d'un système de licence obligatoire automatique pour l'ensemble des produits concernés. Cependant, tant que la liste de l'ensemble des produits concernés par cette « boîte aux lettres » n'est pas rendue publique et que cette mesure n'est pas concrètement appliquée, malades et professionnels de santé restent inquiets. Plusieurs antirétroviraux et d'importants traitements contre le cancer sont concernés par ce système, des médicaments aujourd'hui largement consommés et dont la disparition serait une catastrophe pour les malades des pays en développement.

▮ La possibilité de passer outre le droit des brevets en Inde pour imposer le droit à la santé dépendra donc de l'interprétation et de l'application concrète qui sera faite des dispositions prévues par la loi. L'accès aux médicaments de millions de malades est suspendu aux décisions que prendra le gouvernement indien. Reste à lui faire entendre la nécessité de faire les bons choix. - **Gaëlle Krikorian**

Les ONG se mobilisent à Madras

26

Le point de vue d'une anthropologue sur les mobilisations anti-amendement des associations indiennes de lutte contre le sida.

Avec un taux de prévalence national estimé à moins de 1% mais une population de plus d'un milliard d'habitants, l'Inde est aujourd'hui la seconde population la plus touchée par le VIH dans le monde, après l'Afrique du Sud. Longtemps, comme dans de nombreux pays en voie de développement (PVD), en raison du coût extrêmement élevé des médicaments, seule une minorité de patients infectés par le VIH pouvait avoir accès aux traitements antirétroviraux (ARV). En 2001, lorsque la firme pharmaceutique indienne Cipla proposait au gouvernement de produire le générique d'un triple cocktail d'ARV pour un coût annuel de 350 dollars par patient, elle bouleversait littéralement l'organisation et les perspectives de soins dans le pays¹. Aujourd'hui, grâce à des accords commerciaux établis entre le National Aids Control Organisation (NACO) et les producteurs de génériques indiens, plusieurs programmes pilotes d'accès gratuits aux ARV ont été mis en place². La récente décision du gouvernement de réformer, suite à la demande de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), la loi de 1970 qui permettait la production de ces médicaments, menace par conséquent la

Ashley Ouvrier
Centre de recherche cultures, santé, sociétés
Université Aix-Marseille 3

vie de milliers de personnes infectées par le VIH/sida en Inde. Le 26 février 2005, alors que se tenaient des rassemblements à Paris et à Washington contre la réforme, en solidarité avec tous les PVD dépendant du marché indien, la mobilisation s'organisait à Chennai (anciennement Madras) pour défendre les droits des personnes vivant avec le VIH (PvVIH) en Inde³.

Depuis le premier cas d'infection VIH dépisté en 1986, au Tamil Nadu, de nombreuses associations et ONG se sont investies dans la lutte contre le VIH/sida en Inde⁴. La ville de Chennai (capitale du Tamil Nadu), qui dispose aujourd'hui des programmes de prévention et de soins parmi les plus reconnus du pays, fut l'un des points névralgiques de ce mouvement⁵. Créé à Chennai en 1997, l'Indian Network of People living with HIV/Aids (INP+) est aujourd'hui un réseau national qui décline ses activités dans les domaines de la prévention, du counseling et de la coordination, et se revendique comme le porte-parole des personnes infectées par le VIH en Inde⁶. INP+ a lancé en février un appel au rassemblement au centre de la ville de Chennai, dans le quartier de Chepauk, avec d'autres associations locales : la Social Welfare Association for Men (SWAM), qui travaille en particulier avec les populations

1 - Singhal A, Rogers EM
Combating AIDS -
Communication
strategies in action,
Sage Publications,
New Delhi, 2003

2 - Over M et al.
HIV/AIDS Treatment
and Prevention
in India
World Bank,
Washington, 2004

3 - A propos de
l'organisation
de la lutte indienne
anti-amendements,
voir www.gcaipa.org/ ;
à propos de
l'organisation de la
lutte internationale,
voir
http://insaaf.aidindia.org/patents_petition.html,
et <http://msf.org>

4 - Nairan SP
Aids in Asia -
A challenge Ahead
WHO Sage
publications,
New Delhi, 2004

5 - Bourdier F
Of research and
Action. Contribution
of Non Governmental
Organizations and
social scientists in
the fight against
HIV/AIDS Epidemic
in India
FIP Editions, 1998

6 - www.inplusplus.net

7 - www.yrgcare.org

8 - Kothi est un terme d'origine Telugu, la langue vernaculaire de l'Andra Pradesh, qui est utilisé en Asie du sud pour définir les hommes qui se féminisent afin de mettre en évidence leur préférence sexuelle pour les hommes.

9 - Bourdier F Sexualité et Sociabilité en Inde du sud - Familles en péril au temps du sida Karthala, 2001

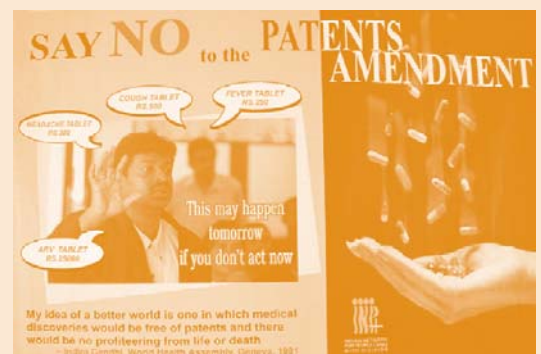
homosexuelles de Chennai, le groupe de support féminin Positive Women Network of south India (PWN+), l'ONG South India AIDS Action Programme (SIAAP), et YRG Care, une ONG qui a la spécificité d'être à la fois une structure de soins, un lieu de formation et un centre de recherche en sciences sociales et en médecine ⁷.

Chennai, le 26 février 2005 : une petite installation faite de bois de coco, de tapis et de tissus colorés, est mise en place devant les murs du bâtiment gouvernemental, recouverts d'affiches anti-amendement (voir ci-contre). Emancipés de nombreuses conventions sociales en vigueur en Inde, hommes et femmes de castes et de religions différentes se saluent chaleureusement pendant qu'un homme *kothi*⁸ vêtu d'un sari bordeaux les invite à s'asseoir. Au milieu des slogans répétés en anglais et en langue tamoule, des manifestants viennent prendre la parole. Certains décrivent les débuts de l'épidémie du sida en Inde et rappellent la véritable révolution qu'ont connu les PvVIH avec l'accès aux ARV. D'autres expliquent que même si les médicaments conservaient leur prix actuel, beaucoup d'Indiens ne pourraient toujours pas acheter leur traitement. Enfin, fait encore relativement rare en Inde, des personnes infectées par le virus ont choisit de parler dans la rue à visage découvert. « *Nous devons dire non à l'amendement. Je suis séropositif et je ne pourrai peut-être plus payer mes médicaments si cet amendement passe – et ceci n'est pas seulement valable pour le sida. J'ai aussi ma mère qui est atteinte d'un cancer et le prix du traitement peut aussi augmenter pour elle* », explique ainsi le *kothi*.

Bien que l'on soit tenté de comparer la manifestation de Chennai aux mobilisations qui se sont déroulées le même jour à Paris et à Washington sur l'initiative d'autres ONG, il est important de rappeler qu'en Inde, les ONG investies dans la lutte contre le VIH travaillent dans un contexte culturel et social tout à fait spécifique. Les différentes modalités de l'organisation de la lutte contre le VIH, du dépistage à la promotion des préservatifs en passant par le suivi médical des PvVIH par exemple, s'organisent au sein de la trame complexe des inégalités de classes, de castes et de genres

qui marquent la société. Au Tamil Nadu comme dans la plupart des états du pays, l'épidémie bouscule le langage conventionnel sur la sexualité, et met notamment à jour l'importance et la variété des pratiques extra-maritales. Le VIH/sida déconstruit, en particulier, l'image sacrée du mariage arrangé qui est une norme sociale fondamentale en Inde⁹. Ainsi, bien que les études du NACO montrent que 98 % des infections se font par voie sexuelle (hétérosexuelle et homosexuelle), et que les femmes au foyer sont de plus en plus touchées, les discriminations au travail et dans certaines institutions médicales ainsi que l'expulsion du milieu familial ou marital sont encore les corollaires de la révélation du statut sérologique. Le combat pour un meilleur accès aux traitements ARV est aujourd'hui, comme le rappelle S. Jeypaul, directeur de projet au sein de l'INP+, inséparable du travail de prévention et de sensibilisation au VIH.

La manifestation du 26 février 2005 à Chennai qui réunissait au nom du droit universel à la santé des personnes infectées par le virus et des acteurs de terrain (travailleurs sociaux, counselors, chefs de projet...) doit par conséquent être lue pour ce qu'elle représente : une initiative encore marginale en Inde, fruit de personnes militantes et engagées. - Ashley Ouvrier



Affiche produite par INP+ et utilisée lors de la manifestation du 26 février 2005 à Chennai

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

2 Coinfection VIH-VHB : impact du VHB sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Karine Lacombe

5 Interruption de traitement chez les patients en succès virologique : aucun bénéfice ?

Catherine Chakvetadze

7 Neuropathies dans l'infection par le VIH à l'heure des HAART

Thomas De Broucker

EPIDEMOLOGIE

11 Décès liés au VIH : les enseignements de l'enquête « Mortalité 2000 »

Christine Larsen

SANTE PUBLIQUE, SCIENCES SOCIALES

13 Grande-Bretagne : banaliser le dépistage pour éviter les dépistages tardifs

Stéphane Le Vu

16 Jeunes homosexuels masculins : facteurs associés à une séropositivité ignorée

Pierre-Olivier de Busscher

20 Epidémiologie moléculaire de l'hépatite C

Yoann Morice, Jean-Michel Pawlotsky

ACCES AUX SOINS

23 La nouvelle législation indienne sur les brevets

Gaëlle Krikorian

26 Les ONG se mobilisent à Madras

Ashley Ouvrier

15 ABONNEMENT

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

laurence Weiss
rédaction :
melanie Heard
philippe Périn
secrétaire :
anne-sophie Woreth
comptabilité et abonnements :
amanda Baptista
nathalie De Oliveira
conception graphique :
vincent Perrotet
réalisation :
céline Debrenne
impression : 4M
dépôt légal : à parution
ISSN : 1166-5300
commission paritaire : 73/472

gustavo Gonzalez-Canali
abdou Coudjo
jean-baptiste Guiard-Schmid
isabelle Heard
emmanuel Lagarde
france Lert
stéphane Lévy
jean-élie Malkin
laurence Meyer
laurence Morand-Joubert
christophe Pikeetty
stanislas Pol
brigitte Quenun
gilles Ragun
daniel Scott-Algara
caroline Semalle
yves Souteyrand
claudine Vallauri

président de Pistes :
michel Kazatchkine
fondateur :
didier Jayle
directeur de la publication :
antonio Ugidos
rédacteur en chef :
gilles Plaloux
comité de rédaction :
bénédicte Astier
nathalie Belzer
christophe Broqua
sophie Chamaret
rosemary Dray-Spira
agnès Durmort
michel Etchepare
éric Fleutelot
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

