

Autour de la journée du 1^{er} décembre, et au terme d'une année de « sida grande cause nationale » assez morose, sont parus les chiffres à jour de l'épidémie – autant dire de mauvaises nouvelles.

En France, d'abord, les représentations publiques sur le sida révélées par l'enquête IFOP/Sidaction/Paris match publiée le 22 novembre dernier laissent pantois... 35 % des répondants considèrent « *qu'il existe des médicaments pour guérir du sida* » ; 29 % d'entre eux pensent savoir qu' « *un vaccin existe déjà contre le sida* », et 11 % croient qu'aujourd'hui « *on ne meurt plus du sida* ». Ils considèrent pour 16 % d'entre eux que le fait de n'avoir de rapports sexuels qu'avec

un seul partenaire est un moyen de prévention efficace contre le virus du sida ; en revanche, pour 26 % d'entre eux, le VIH serait transmissible par la salive, pour 21 % par piqûre d'insecte, pour 13 % par la sueur et les postillons, pour 13 % en s'asseyant sur la cuvette des toilettes, et pour 5 % (seulement) par le touché...

A la persistance des fausses croyances répondait celle de l'effroi devant les mises à jour numériques de l'épidémie mondiale

de l'Onusida et de l'OMS : 5 millions de nouvelles infections en 2005, 40,3 millions de personnes infectées par le VIH contre 37,5 millions en 2003 (voir carte), et 3 millions de morts dont plus de 500 000 enfants.





Il existe pourtant ça et là des signes encourageants en faveur du recul modéré de l'infection, notamment au Kenya, au Zimbabwe ou dans les zones urbaines du Burkina Faso, où la prévalence du VIH diminue sensiblement – à la condition que les systèmes de recueil soient bien restés les mêmes. Dans les pays de la région des Caraïbes, plusieurs éléments récents permettent quelque regain d'optimisme, avec à la fois des baisses de prévalence chez les femmes enceintes, une utilisation accrue du préservatif parmi les professionnels du sexe, et des signes d'expansion de l'accès au dépistage.

Surtout, en termes d'accès aux traitements antirétroviraux, même si le projet « 3 by 5 » n'a pas atteint son objectif quantitatif, l'Onusida souligne que l'accès au traitement s'est très singulièrement amélioré ces deux dernières années, avec 1 million de personnes sous traitement antirétroviral et 250 000 à 350 000 décès évités.

En France, au 31 décembre 2004, le nombre total de cas de sida notifié depuis le début de l'épidémie était de 59 495 personnes. Le nombre de personnes vivantes ayant développé un sida est estimé à environ 25 700, et 27 800 personnes sont décédées. Déclarations de VIH à l'appui, l'InVS fait état de 7 000 nouvelles découvertes de séropositivité VIH entre janvier et décembre 2004 – une fois tenu compte d'une certaine sous-déclaration.

Parmi les personnes découvrant leur séropositivité durant cette période, 56 % étaient contaminées par rapport hétérosexuel, 22 % par rapport homosexuel et 2 % par usage de drogue injectable (voir ci-contre). Si ces chiffres signent donc clairement l'efficacité de la politique de réduction des risques, il en va différemment de la part des séropositivités découvertes chez des homosexuels, qui a progressivement augmenté entre le premier semestre 2003 et le deuxième semestre 2004 (de 19 % à 27 %, $P < 10^{-4}$), tandis que celles des personnes contaminées par rapport hétérosexuel diminue.

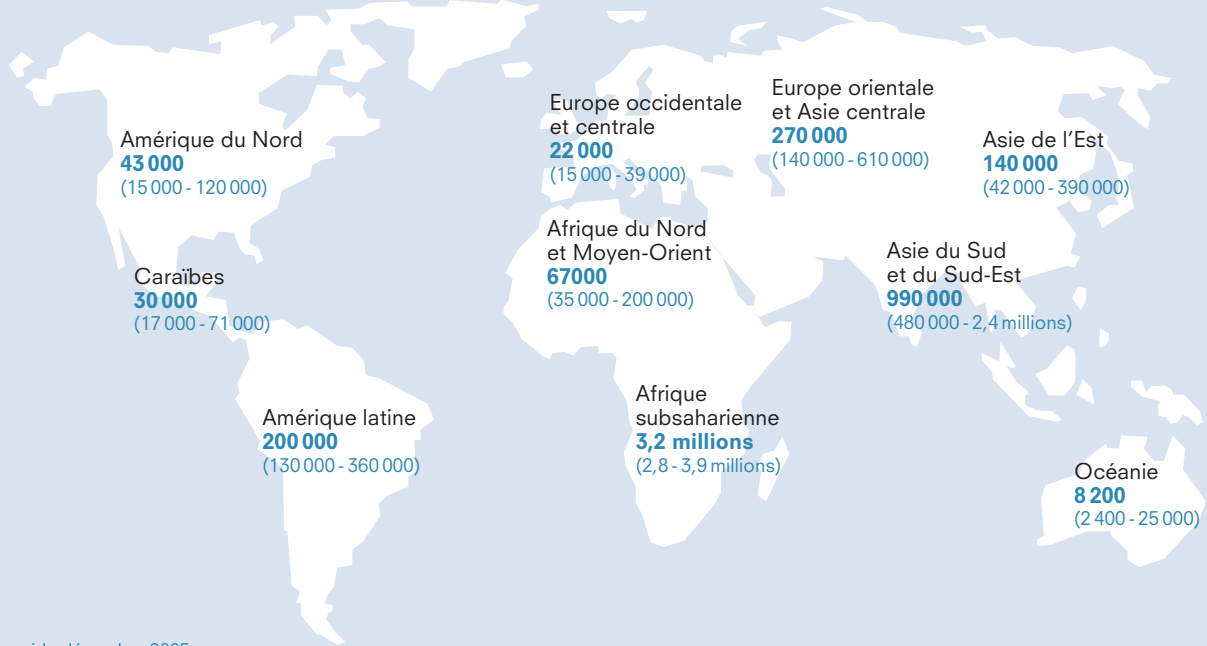
La part des personnes d'Afrique Subsaharienne se confirme (voir ci-contre), puisqu'elles représentent le tiers des découvertes de séropositivité en 2003 et 2004 (51 % chez les femmes et

20 % chez les hommes). Parmi les rares enfants ($n = 44$) nés avec le VIH, 20 sont nés en Afrique subsaharienne, 15 en France et 9 dans un pays non renseigné. La plus mauvaise nouvelle réside dans le taux de personnes dépistées en présence de signes cliniques ou biologiques, qui atteint 24 % pour les femmes et 50 % pour les hommes – à noter que la proportion des personnes diagnostiquées à un stade symptomatique (sida ou non) est la même dans les différentes populations étudiées : 29 %.

C'est dans cette réalité que s'inscrit le très intéressant et copieux rapport sur la prévention en France métropolitaine qu'a rendu récemment le Conseil national du sida. Un rapport courageux, qui rappelle que le plan national de lutte contre le VIH pour les années 2001-2004 s'était donné plusieurs objectifs *dont ceux d'enrayer la reprise épidémique chez les homosexuels masculins, et de réduire les écarts existants entre la population française et les personnes étrangères vivant en France.*

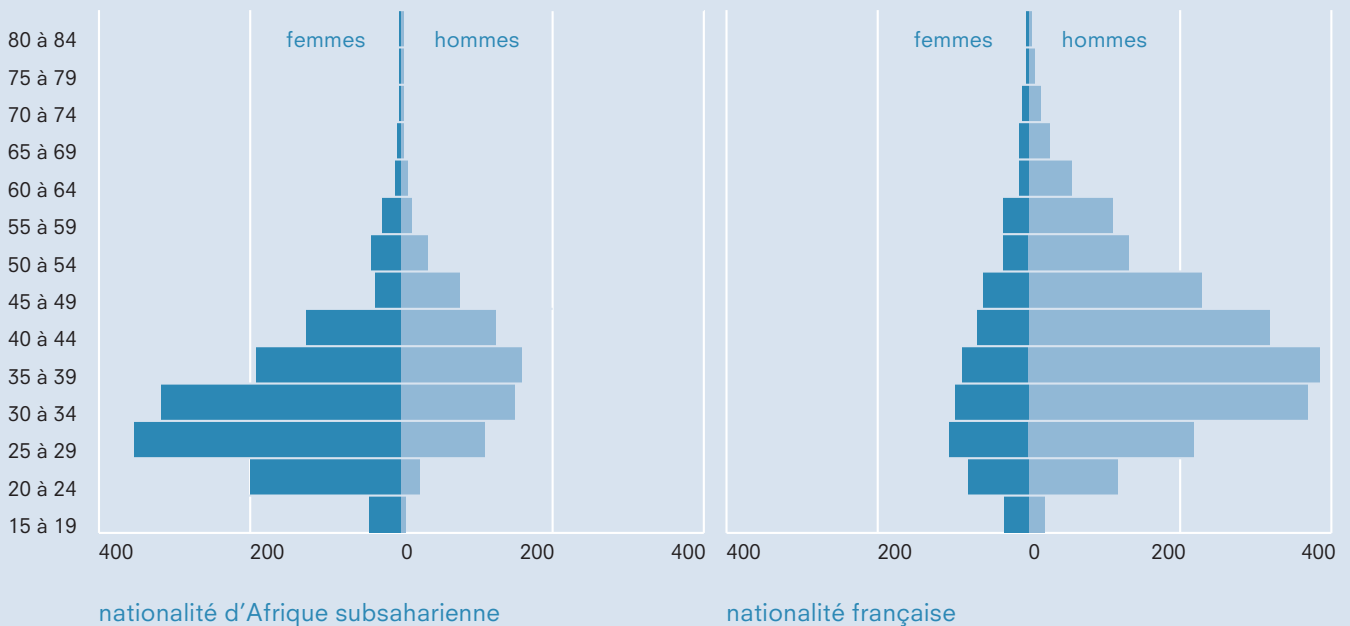
Chacun jugera des raisons pour lesquelles la lutte contre le VIH/sida en France n'a pu que effleurer ces objectifs. - Gilles Pialoux

Nombre estimatif d'adultes et d'enfants nouvellement infectés par le VIH en 2005
Total : 4,9 (4,3 - 6,6) millions



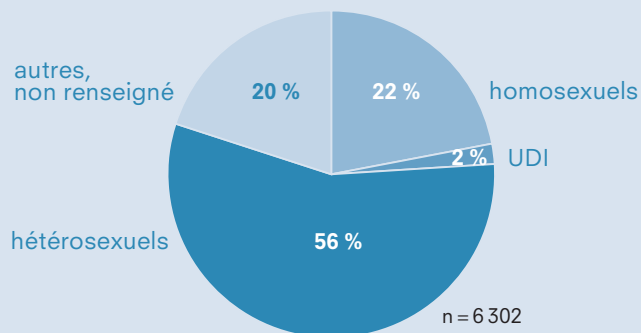
source : Onusida décembre 2005

Répartition par sexe et âge, découvertes de séropositivité VIH, 2003-2004 (Notifications VIH au 31/12/2004)



source : InVS décembre 2005

Mode de contamination, découvertes de séropositivité VIH, 2003-2004



source : InVS décembre 2005

14^e CISMA

La 14^e Conférence internationale sur le sida et les maladies sexuellement transmissibles en Afrique (CISMA) s'est déroulée du 4 au 9 décembre à Abuja, capitale du Nigeria.

Sans doute déconcertés par le choix du Nigeria comme pays hôte, de nombreux chercheurs et cliniciens, notamment d'Afrique francophone, s'étaient semble-t-il abstenus.

Le Nigeria, symbole ambigu de la lutte contre le sida en Afrique : pays où fut lancée l'idée d'un Fonds mondial, à Abuja, en avril 2001, par Kofi Annan et les chefs de gouvernement africains; mais aussi pays même où le Fonds mondial vient d'interrompre ses subventions pour cause d'inefficience (voir p. 6)...

Une organisation exceptionnellement chaotique ne favorisait guère l'accès aux sessions, où nombre d'orateurs manquaient d'ailleurs à l'appel. Si *Transcriptases* n'a jamais été un chantre du scientifiquement correct, on se permettra tout de même de souligner le nombre impressionnant de présentations en forme de psalmodies, et l'absence totale de résultats conséquents présentés en sciences sociales, sans compter la rareté des résultats cliniques présentés.

Conformément au thème de la Conférence, « Le VIH et la famille », plusieurs présentations étaient consacrées à la prévention de la transmission du VIH à l'enfant – prévention qui, rappelle l'Onusida, concerne encore moins de 10 % des femmes enceintes dans le monde (voir ci-contre). Une thématique chère aux femmes activistes qui ont manifesté plusieurs fois à Abuja en scandant « *Nos droits : c'est tout ce que nous demandons* ». Parmi les abus stigmatisants dont elles sont les victimes, l'un, simple à combattre, faisait l'objet à Abuja d'une revendication inédite : que l'on cesse enfin d'employer l'expression consacrée « transmission mère-enfant » pour parler désormais de « transmission parents-enfant » – puisqu'aussi bien il faut être « *two to tango* », les pères ne sont-ils pas eux aussi responsables de la protection de leurs enfants ? *A fortiori* vis-à-vis du VIH.

De très nombreuses sessions, satellites et ateliers étaient consacrées aux enfants, qu'ils soient séropositifs ou orphelins du sida et vulnérables. Selon les dernières estimations 2005 de l'Onusida, 2,3 millions d'enfants de moins de quinze ans vivent avec le VIH dans le monde, dont une grande majorité au Sud. L'Unicef estime à 20 millions le nombre d'orphelins du sida en Afrique. Il y aurait, chaque jour dans le monde, 1 800 nouvelles contaminations chez les enfants, et 1 400 décès d'enfants liés à la maladie. Médecins sans frontières a lancé une campagne pour réclamer aux laboratoires pharmaceutiques des formulations d'antirétroviraux pédiatriques (voir ci-contre).

Allaitement sous trithérapie : premiers résultats tanzaniens

Charles Kilewo a présenté les résultats préliminaires de l'étude MITRA Plus à Dar es Salaam. L'objectif principal de cette étude prospective non randomisée est d'évaluer le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant *via* l'allaitement, chez des femmes séropositives VIH-1 sous trithérapie durant la fin de la grossesse et les six mois qui suivent l'accouchement. Entre avril 2004 et octobre 2005, 11 777 femmes enceintes ont reçu un counseling de dépistage VIH ; 95 % ont accepté d'être

testées pour le VIH, dont 99 % sont revenues chercher leur résultat. 11 % de ces femmes étaient séropositives (n = 1 249). Les résultats présentés à Abuja portent sur un suivi à 11 mois chez 410 couples mère-enfant inclus.

Une trithérapie zidovudine + névirapine + lamivudine était initiée chez les femmes à la 34^e semaine de grossesse – ou plus précocement chez celles qui avaient moins de 200 CD4/ml. Le nouveau-né recevait une bithérapie zidovudine + lamivudine durant une semaine après la

C. Kilewo et al.
« Low early mother-to-child transmission of HIV-1 in infected womengiven antiretroviral treatment during late pregnancy and breastfeeding in Dar es Salaam, Tanzania. The MITRA Plus study »
WeOrB139

Infants

naissance. Le traitement était arrêté chez les mères après six mois, excepté chez celles dont le stade clinique nécessitait de poursuivre. Les femmes recevaient un counseling sur l'allaitement exclusif, et étaient encouragées au sevrage à six mois. Le sérodiagnostic était porté par PCR chez les nouveaux-nés. L'âge moyen des mères était de 26 ans (16 - 39), 90% d'entre elles étaient au stade 1 de l'infection avec un taux moyen de CD4 à l'inclusion de 412/ml (50 - 1 200) (19 % avaient moins de 200 CD4). A six semaines, 97 % des nouveaux-nés étaient allaités, et 90 % l'étaient à 3 mois. Sur 318 enfants testés à 6 semaines 4,4 % étaient séropositifs (n = 14); sur 274 enfants testés à nouveau à 3 mois, 1 seul était infecté par le VIH (0,4 %). Les résultats préliminaires ne comprenaient pas de données de survie des nouveaux-nés.

La conclusion avancée par Charles Kilewo soulignait le faible taux de transmission mère-enfant permis par une trithérapie maternelle durant la fin de la grossesse et les six premiers mois de l'enfant allaité. Des résultats qui s'avèrent comparables en termes de transmission à ceux du volet de l'étude MITRA qui traite les enfants eux-mêmes tout au long de l'allaitement.

Chaque minute, chaque jour, un enfant est infecté par le VIH

Selon l'Onusida, 700 000 enfants de moins de quinze ans ont besoin d'un traitement antirétroviral. Or les formulations pédiatriques d'antirétroviraux font défaut. Selon Médecins sans frontières, il existe bien quelques formulations en sirop, mais qui sont inadaptées sur le terrain, car difficiles à conserver au frais, et à doser. De surcroît, selon Felipe Garcia de la Vega, de MSF, traiter un enfant revient actuellement à 816 \$ par an, contre 182 \$ pour la même trithérapie chez un adulte. L'Unicef confesse que « *certaines laboratoires pharmaceutiques ont hésité à investir dans les ARV pédiatriques, parce que les enfants contaminés étaient peu nombreux dans les pays industrialisés* », mais se félicite que Cipla et Ranbaxy prévoient de lancer à la mi-2006 des combinaisons à doses fixes (fixed dose combination, FDC) pour enfants. MSF, qui compte 6 % d'en-

fants parmi les 57 000 patients sous ARV dans ses programmes, lance une campagne à l'intention des laboratoires pharmaceutiques : hormis la stavudine en capsules de Cipla ou BMS et le nelfinavir en poudre de Roche, aucune molécule antirétrovirale n'est actuellement disponible à dosage pédiatrique sous forme solide. Lors d'un symposium en ouverture de la Conférence, MSF invitait chaque participant à écrire aux firmes pour réclamer des formes pédiatriques, et distribuait à chacun la liste des molécules nécessaires par laboratoire. MSF a présenté une étude portant sur l'efficacité et la toxicité des ARV chez 2 047 enfants, âgés en moyenne de 7 ans (4,6 - 9,3) dans 5 pays d'Afrique (Mozambique, Zimbabwe, Kenya, Ouganda, Malawi) et deux pays d'Asie (Cambodge, Thaïlande). Le suivi médian était de 6 mois, avec 1 enfant sur 4 suivi plus de 12 mois. Les enfants étaient à 97 % naïfs de tout traitement antirétroviral, et 60 % d'entre eux recevaient la combinaison d4T/3TC/NVP en doses fixes, coupées ou en entier. Les analyses ont montré qu'un effet secondaire au moins des ARV était reporté dans 4 % des cas, et qu'il donnait lieu à un changement de molécule dans 2,2 % des cas – les auteurs reconnaissant toutefois une probable sous-déclaration. Aucun décès, sur les 36 enregistrés au cours du suivi (3 %), n'était attribuable à des effets secondaires. La probabilité de survie était de 0,95 (0,93 - 0,97) à 12 mois, ou de 0,87 (0,84 - 0,89) en ajoutant aux décès les perdus de vue. Chez les enfants âgés de 5 à 13 ans, la part de ceux qui avaient plus de 200 CD4/mm³ est passée de 10 % à l'inclusion à 54 % à six mois (sur 91 bilans disponibles), et est restée constante à 12 mois (pour 54 bilans disponibles). Tout en pointant les limites des résultats immunologiques disponibles dans cette étude, ainsi que l'absence de résultats virologiques, les auteurs insistent sur la faisabilité, à titre transitoire, d'un traitement antirétroviral chez les enfants utilisant des combinaisons à doses fixes pour adultes. Ils soulignent l'intérêt de ces stratégies par rapport aux rares sirops existants, les soignants se félicitant sur le terrain de la plus grande facilité de la prise en charge. Ils martelaient surtout l'urgence de disposer de dosages adaptés et simples à administrer aux enfants.

D.O'Brien, MSF HIV/AIDS Working Group
« Adult FDC tablets can successfully be given to children who urgently need HAART in resource-limited settings »
WeOrC110

Fonds global : diligence et vigilance

Lors d'un symposium satellite intitulé « Make the money work », le Fonds global a présenté les résultats des financements en cours. S'il est évident que le financement fonctionne et permet des résultats probants, une certaine inquiétude semble régner sur quelques modalités de la coopération entre le Fonds et les pays subventionnés. Le Fonds a donc décidé de fournir des directives de fonctionnement plus précises aux instances de coordination nationale (Country Coordination Mechanisms, voir *Transcriptases* 117).

Un certain manque de transparence est en particulier déploré en ce qui concerne le choix des représentants de la société civile associés aux CCM, ainsi qu'en ce qui concerne la sélection, par les CCM, des organismes bénéficiaires. Ainsi, un engagement écrit d'absence de conflits d'intérêt sera désormais soumis aux membres des CCM, qui devront s'efforcer à plus de transparence dans l'évaluation des projets sélectionnés. Le Fonds appelle également les CCM à signaler, dans leur propre intérêt, les difficultés qu'ils rencontrent dans la redistribution des financements et la mise en œuvre des projets. Dans ce but, depuis septembre, un nouveau dispositif est en place, destiné à permettre l'identification précoce des défis de la mise en œuvre d'un programme. Le but du système EARS (Early Alert and Response System) est d'identifier et de résoudre les problèmes liés aux subventions, de faciliter l'engagement des partenaires et de promouvoir l'apprentissage et le partage des bonnes pratiques – sans pour autant détourner les missions du Fonds, qui en tant qu'agence de financement n'a pas pour vocation l'assistance technique à la mise en œuvre. « *Je vous lance à tous un appel, chacun d'entre nous doit faire preuve de vigilance, non pas dans un esprit punitif, mais par souci de diligence* » a ainsi conclu Duncan Earle, chargé du partenariat opérationnel ; à l'heure où les financements du Fonds au Nigeria sont compromis pour défaut d'efficacité, l'allitération est bien de mise.

L'aide internationale aux 3,2 millions de Nigériens séropositifs ne leur est pas parvenue

Le Fonds global a confirmé à Abuja sa décision de suspendre les financements alloués au Nigeria pour la lutte contre le VIH. Le total des financements décaissés par le Fonds pour le Nigeria se porte aujourd'hui à 32 734 671 \$ sur les 135 271 129 \$ prévus.

Selon une dépêche de Reuters parue quelques jours avant la Conférence, le Fonds annonçait cette décision en pointant des « *inquiétudes sérieuses concernant la mise en œuvre des fonds alloués et la capacité du bénéficiaire principal à atteindre les objectifs prévus* », alors que moins de 20 % des dépenses prévues auraient été engagées par le CCM. Le Fonds pointait aussi l'incohérence des données transmises par le bénéficiaire principal, le National Action Committee on AIDS : le nombre de personnes qui sont réellement sous trithérapie à Lagos serait nettement inférieur aux déclarations faites au Fonds par l'organisme...

Selon l'Onusida, le Nigeria compte davantage de personnes vivant avec le VIH qu'aucun autre pays du monde à l'exception de l'Afrique du Sud et de l'Inde – entre 3,2 et 3,6 millions à fin 2003, soit une prévalence de 5,4 % (3,6 % - 8,0 %). La prévalence médiane du VIH chez les femmes enceintes semble s'être stabilisée autour de 4 %. Médecins sans frontières estime que 500 000 Nigériens ont un besoin urgent d'être traités ; seules 15 000 personnes auraient actuellement accès aux trithérapies.

Des nouvelles du Sénégal

OMS, Satellite meeting
« An operational package for Integrated Management of HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector »
5/12/05

Qu'en est-il aujourd'hui de cette Initiative sénégalaise d'accès aux ARV (ISAARV) qui, à son initiation en 1998, avait marqué une étape essentielle dans la mobilisation pour l'accès des pays du Sud aux ARV ?

Le Sénégal a désormais opté pour la gratuité totale de la prise en charge (des ARV aux laits artificiels en passant par les hospitalisations et le traitement des infections opportunistes). L'enjeu aujourd'hui est de permettre à tous les Sénégalais d'accéder à cette prise en charge, y compris dans les zones rurales, en décentralisant la distribution des traitements.

A Abuja, dans le cadre d'un satellite de l'OMS consacré aux approches intégrées IMAI (*Integrated Management of Adult Illness*, voir encadré), Papa Salif Sow a présenté l'expérience sénégalaise de décentralisation de l'accès aux ARV. Une expérience qui est désormais présentée comme « le modèle sénégalais » de la décentralisation.

De 6 sites de distribution d'antirétroviraux au Sénégal entre 1998 et 2001, ce pays est passé en 2005 à 32 sites répartis aux différents échelons de la prise en charge (district, régional, national). Les prescripteurs, de 12 initialement, sont à présent au nombre de 94, pour plus de 4 000 patients traités. Il n'y a cependant encore que 9 centres de prise en charge de la transmission mère-enfant, et, dans de nombreux districts, le nombre de patients traités reste encore très limité.

Le processus de décentralisation a reposé sur un effort systématique de formation des soignants à tous les échelons de la prise en charge médicale, grâce aux manuels IMAI fournis par l'OMS. Un dispositif de tutorat systématique (« *mentoring approach* ») assuré par des médecins spécialisés dans la prise en charge du VIH permet une supervision étroite de la prescription décentralisée d'ARV. Les infirmières et les travailleurs sociaux des centres de santé de tous les échelons du système de santé ont été spécifiquement formés ; même s'ils ne prescrivent pas d'ARV, leur sensibilisation est cruciale pour que chaque contact individuel avec le système de soin soit une porte d'entrée vers le dépistage, la prise en charge et la prévention

L'approche IMAI a pour objet d'accélérer le scaling-up de l'accès aux traitements antirétroviraux, et notamment de permettre la décentralisation de la distribution dans les pays. L'idée est d'intégrer la prévention et le suivi du VIH dans les systèmes de santé dès l'échelon des soins primaires (voir *Transcriptases* n° 118). Il s'agit de pallier le déficit de personnels soignants, et d'assurer une meilleure équité géographique dans l'accès aux traitements – la proximité des centres de soins étant un facteur important d'observance pour les patients.

Les recommandations émises par l'OMS dans le cadre de l'approche intégrée IMAI fournissent des outils standardisés pour la formation des personnels soignants des centres de santé de district et des lieux d'accueil de jour, en zone urbaine et rurale. Des modules pédagogiques sur les soins chroniques des patients VIH, les soins palliatifs, ou les traitements antirétroviraux sont proposés par l'OMS, qui devraient « *permettre de confier aux infirmières, aux auxiliaires médicaux, et aux autres catégories de personnel travaillant dans les établissements de premier niveau, des tâches habituellement dévolues aux médecins, pour soutenir les traitements antirétroviraux et prendre en charge les infections opportunistes* ».

du VIH. Malgré un effort évident pour systématiser le recueil de données dans tous les centres de distribution d'ARV, le monitoring et l'évaluation du système décentralisé demeurent, de l'aveu même des Sénégalais, encore insuffisants. Il reste qu'il s'agit bien d'une occasion essentielle de moderniser l'ensemble du système de santé : « *nous pensons que le VIH doit être un leader pour booster la qualité de tout notre système de soins* », a ainsi affirmé Papa Salif Sow.

Gratuité : le tournant de l'OMS

8 L'initiative « 3 by 5 » s'était promis de marquer une étape dans l'accès universel aux antirétroviraux. Même si l'objectif numérique n'a pas été atteint, pour Jim Kim, directeur du programme, « à la tristesse se mêle un constat satisfaisant : des pays que personne ne pensait capables d'élargir leur distribution d'ARV y sont parvenus ». Les bienfaits de l'ambition et du volontarisme, et la nocivité des préjugés défaitistes, comptent au nombre des leçons que Jim Kim peut se targuer de léguer à la communauté internationale au terme de son mandat à l'OMS. Parmi les idées reçues en matière d'accès aux ARV au Sud, après la question de la non-adhérence et celle des infrastructures de santé insuffisantes, c'est au tour de la contribution des patients à leur traitement de confirmer une déchéance sans appel (voir *Transcriptases* n° 118).

Dans un communiqué paru à Abuja, l'OMS se prononce en faveur de la gratuité de l'accès aux ARV. Sans qu'il s'agisse encore d'une recommandation formelle (à venir), les pays sont invités à renoncer aux dispositifs de participation des patients aux coûts de leur traitement. « Nous pouvons désormais nous fonder sur des données conséquentes pour affirmer que la gratuité est préférable », a ainsi affirmé lors de la conférence de presse Yves Souteyrand, responsable de la recherche et de l'information pour le VIH à l'OMS.

Le premier argument en faveur de la gratuité concerne l'efficacité des programmes : la gratuité permet une meilleure observance des patients, moins d'abandons, et, à terme, une meilleure survie. La collaboration de cohortes ART-LINC l'a montré de façon frappante (voir *Transcriptases* n° 123).

Le second argument concerne l'efficacité des dispositifs ; les systèmes participatifs ne sont pas coût-efficaces comparés aux systèmes gratuits. Sur ce point, c'est l'expérience sénégalaise qui a démontré l'inefficacité des dépenses consacrées à déterminer le niveau socio-économique des patients et le montant de leur contribution.

Le dernier point de l'argumentaire concerne la pérennité du financement des programmes.

C'est en effet l'objection que l'on pourrait opposer à l'absence de participation des patients à leur traitement : que se passera-t-il si les financements externes se tarissent ? Et quand bien même, répond l'OMS, la participation des patients ne saurait être la réponse à ce problème, puisqu'elle ne représenterait en tout état de cause qu'une part mineure des besoins financiers. En revanche, il y a bien urgence à réfléchir à des dispositifs de pérennisation des systèmes de financements ; au niveau des pays, des pistes de taxes ou d'assurances pourraient se dessiner, avec par exemple, comme l'a proposé la ministre de la Santé du Botswana, une taxe sur les ventes d'alcool. Au niveau international, Michel Kazatchkine a souligné que la taxation des billets d'avion, qui a d'ores et déjà le soutien de la France, de l'Algérie, de l'Allemagne, de l'Espagne, du Chili et du Brésil, assurerait une rentrée d'argent fiable et pérenne d'en moyenne 250 millions de dollars par pays et par an, soit un quart des dépenses annuelles du Fonds global allouées à l'achat des médicaments.

textes Abuja 5-9 décembre
Mélanie Heard

OMS
Discussion paper :
« The practice of
charging user fees
at the point of service
delivery for HIV/AIDS
treatment and care »
Décembre 2005

CONGRES DE L'AASLD

Au congrès annuel de l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie, à San Francisco en novembre, peu de nouveautés, beaucoup de confirmations de résultats préliminaires déjà présentés ailleurs, des nouvelles molécules pour le VHC qui n'en sont parfois pas, et toujours peu de multithérapies pour le VHB.

Hépatites : des avancées au compte-gouttes

VHC

Une étude multicentrique italienne a revu l'histoire naturelle de l'hépatite aiguë C : 214 cas, avec une guérison spontanée dans 36 % des cas dans un délai moyen de 72 jours (21 - 213) (90 % des patients ont guéri en 4 mois). Le caractère symptomatique (34 % dont 57 % avec ictère) était un facteur de risque significatif de passage à la chronicité (RR=4 ; IC_{95%} [1,6 - 10,3])¹.

▮ En cas d'infection VHC aiguë, l'adhérence au traitement est (aussi) fondamentale : 89 patients ont reçu un traitement par IFN-Peg α 2b pendant 24 semaines ; la RVP (réponse virologique prolongée) était de 89 % si le patient avait pris le traitement à plus de 80 % de la posologie et de la durée contre 71 % dans le cas contraire².

▮ Une nouvelle entité inquiétante était décrite par Lopes-Alcorocho³ : l'infection occulte par le VHC. Une détection de l'ARN-VHC dans les cellules mononucléées (CM) du sang et dans le foie était possible (par hybridation *in situ* en RT-PCR) chez 10 patients VHC+ ayant des ALAT normales et un ARN-VHC sérique indétectable. Ces patients étaient tous de génotype 1 et avaient des lésions hépatiques (souvent minimes). Un traitement par IFN-Peg α 2b + ribavirine pendant 24 semaines⁴ permettait de négativer l'ARN des CM chez 7 patients 24 semaines après l'arrêt du traitement, mais l'ARN restait détectable dans le foie.

Dans une étude prospective monocentrique, 207 patients ayant une infection virale C (ARN+) et des transaminases en permanence normales ont été suivis pendant 10 ans. Initialement, respectivement 40,6 % et 33,8 % avaient des lésions hépatiques modérées ou sévères (96 biopsies). Sur les 72 patients qui ont eu une 2^e biopsie, 15 avaient une aggravation histologique

sans facteur pronostic mis en évidence (21 %) ⁵.

▮ En cas de génotype 1, une réponse virologique rapide (ARN < 50 UI/ml à S4) permet d'envisager un traitement plus court : la RVP était, après 24 semaines de traitement de 88 % (n = 729 en rétrospectif) avec de l'IFN-Peg α 2a (180 mg/sem) + ribavirine (1-1,2 g/j) ⁶.

▮ Dans une étude rétrospective, la survenue d'infection a été étudiée après traitement antiviral anti-VHC de 319 patients ⁷. Un âge supérieur à 40 ans était significativement associé à la survenue d'une infection (P = 0,01). Le plus souvent, il s'agissait d'une infection pulmonaire (22,9 %), dans 25 % des cas d'autres sites et pour 23 % de cellulite. Une durée prolongée de la neutropénie était un facteur de risque lié à la survenue d'une infection pulmonaire (RR = 1,013, IC_{95%} [1,0025 - 1,0225] ; P = 0,0069). Il n'y avait pas de différence entre IFN-Peg α 2a et IFN-Peg α 2b pour la survenue d'infections.

▮ Les résultats finaux (n = 818) de l'étude RENEW ⁸ confirment qu'un doublement de la posologie d'IFN-Peg (3 μ g/kg/sem) augmente significativement la RVP (17 % *versus* 12 %) chez des non répondeurs, et ce indépendamment du poids du patient.

▮ L'adaptation de la posologie de la ribavirine est aussi une alternative. L'équipe de Jacobsen ⁹ a inclus de façon prospective 4913 patients dans 3 groupes. La RVP était significativement plus importante si la posologie de ribavirine était adaptée au poids (800 - 1 400 mg) *versus* une posologie fixe de 800 mg, uniquement pour les génotypes 1 avec une charge virale > 600 000 UI/ml : 32 % *versus* 27 %.

La dose d'induction revient aussi dans l'étude REPEAT ¹⁰, avec des résultats préliminaires sur

10

856 patients après 12 semaines de période d'induction. Dans le groupe dose d'induction (360 µg/kg/sem pendant 12 semaines puis 180 µg), la diminution de > 2 log était significativement supérieure (62 % *versus* 45 %).

▮ Shiffman ¹¹ a reparlé de l'intérêt de l'EPO pour améliorer la réponse virologique prolongée (RVP) avec la ribavirine, avec 3 groupes de 50 patients (patients) de génotype 1, non répondeurs à l'IFN « standard ». Sans surprise, la RVP était significativement supérieure (45 % *versus* 24 %) dans le groupe utilisant l'EPO et des doses de ribavirine élevées adaptées au poids (poids moyen 82,4 kg) malgré la nécessité de diminuer la posologie de ribavirine chez 27 % des patients. A noter que l'EPO était prescrit lorsque le taux d'Hb était inférieur à 12 g/dl, pour maintenir l'Hb entre 12 et 15 g/dl.

Par ailleurs, Campbell ¹² montrait que l'utilisation de l'EPO n'était cependant pas coût-efficace pour des sujets avec génotype 1 et fibrose évoluée.

▮ Les laboratoires ont fait du *teasing* pour exhiber de nouvelles molécules, dirigées contre diverses parties du génome du VHC. Citons celles qui ont fait le plus parler d'elles :

– SCH503034, une protéase NS3 administrée *per os* 3 fois par jour, fait diminuer, de façon dose-dépendante, de 2,4 à 2,9 log l'ARN-VHC de 24 patients non répondeurs traités avec un effet additif de l'IFN-Peg ¹³. Un mutant de résistance T54 était détecté disparaissant après arrêt du traitement.

– Valopicitabine (NM283, inhibiteur de l'ARN polymérase), à la dose maximale testée et associée à l'IFN-Peg α2a, fait diminuer de 2 log en moyenne l'ARN-VHC chez des non répondeurs (résultats intermédiaires pour 97 patients de génotype 1 non répondeurs à un traitement antérieur) ¹⁴. Les vomissements étaient fréquents.

– VX950 (AP anti-NS3), à la posologie de 750 mg *per os* en 3 prises, fait diminuer de 4 log en moyenne la charge virale du VHC en phase 1b chez 8 patients traités 14 jours ¹⁵. Une mutation dans le domaine NS3 est déjà décrite ¹⁶.

– GN5037 ¹⁷, un peptide dirigé contre le récepteur E2/CD81, est efficace *in vitro*.

– ITMN A et B est une antiprotéase active *in vitro* sur les mutants d'échappement au VX950 et au BILN2016 (voir *Transcriptase* n° 105) ¹⁸.

VHB

Le suivi à 5 ans de patients traités par adéfovir (ADV) ¹⁹ révèle 67 % de patients avec un ADN indétectable, et 29 % de résistance cumulée avec une amélioration histologique.

▮ Dernière molécule commercialisée aux Etats-Unis, le ténofovir (Viread® dans l'indication VIH-VHB, Baraclude® pour l'indication VHB, AMM courant 2006 en France ?) semble efficace, puisque dans une étude non contrôlée ²⁰, à M24, 100 % des patients traités par ténofovir avaient un ADN-VHB indétectable contre 49 % avec l'adéfovir ; aucune résistance n'est actuellement décrite ; enfin, le ténofovir est efficace sur les mutants YMDD induits par un traitement par lamivudine. Le ténofovir serait aussi efficace chez des patients résistants à l'adéfovir ²¹.

▮ Les autres molécules en développement sont la telbivudine et la clévidine en phase III, et le pradéfovir en phase II.

Dans des résultats préliminaires de phase III (921 patients AgHBe+ et 446 HBe-) ²², l'ADN était indétectable à S76 pour 69 % des patients traités par telbivudine *versus* 41 % dans le groupe lamivudine pour les patients AgHBe+ (84 % *versus* 67 % pour les HBe-) (P < 0,01). Le taux de résistance, faible avec la telbivudine (3 % et 2 %) était aussi curieusement faible dans le groupe lamivudine après 1 an de traitement (8 % et 7 %).

▮ Cinq abstracts étaient présentés sur la clévidine. Dans une étude coréenne contre placebo ²³, l'ADN était indétectable chez 92 % des 63 patients AgHBe- recevant de la clévidine (30 mg *per os*) à S24, *versus* 0 % des 23 patients avec placebo. La diminution de l'ADN persistait (-3,11 log) 24 semaines après l'arrêt de la clévidine. Ces résultats étaient comparables chez des patients AgHBe+ (ADN indétectable à S24 : 59 % *versus* 0 % du groupe placebo) ²⁴.

▮ L'entécavir (ETV), à la posologie de 0,5 mg, était testé contre la lamivudine (709 patients AgHBe+ au total) ²⁵. L'ADN-VHB était significativement plus souvent indétectable dans le groupe ETV (80 % *versus* 30 %). La séroconversion HBe était comparable dans les 2 groupes (31 % et 25 %). Chez des patients naïfs, aucune résistance à l'ETV n'était détectée après 96 semaines, et 9 % chez des patients avec une résistance préexistante à la lamivudine ²⁶.

Le pradéfovir, une prodrogue de l'adéfovir, permet de donner une posologie plus importante, donc d'améliorer l'action antivirale en diminuant le risque de néphrotoxicité des fortes posologies d'ADV²⁷. Ces résultats intermédiaires de phase II sont à confirmer.

Un essai randomisé contrôlé comparait une bithérapie emtricitabine + clévidine *versus* clévidine seule (85 patients AgHBe+ et 75 HBe-). Chez les patients HBe+, la bithérapie était effi-

cace (ADN < 250 copies/ml à S24) surtout chez des patients ayant déjà été traités (50 % *versus* 19 %, NS) mais 22 % de résistance était détectées contre 3 % chez les sujets naïfs²⁸. Pour les patients HBe-, l'ADN était indétectable chez 87 % du groupe bithérapie déjà traités contre 63 % en monothérapie (NS).

Tous les abstracts – et tous les liens des auteurs avec l'industrie – peuvent être consultés dans *Hepatology*²⁹. - Stéphane Lévy

1 - Santantonio T et al. Current epidemiological trends and outcome in a large cohort of acute hepatitis C patients A 568

2 - Wiegand J et al. Relevance of adherence in the treatment of acute hepatitis C: Final results of the German HEP-HET Acute Hepatitis C II Trial A 1149

3 - Lopez-Alcorocho JM et al. Persistence of HCV infection in apparently healthy anti-HCV positive patients with constantly serum HCV-RNA negative and normal ALT levels A 602

4 - Prado M et al. Antiviral therapy in patients with occult HCV infection A 1175

5 - Vandelli C et al. Virological and histological features of hepatitis C virus patients with normal aminotransferase levels: results of a ten year prospective follow-up study A 90

6 - Jensen P et al. Rapid Virological Response at Week 4 (RVR) of Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus Ribavirin (RBV, COPEGUS®) Treatment Predicts Sustained Virological Response (SVR) after 24 Weeks in Genotype 1 Patients A 1155

7 - Antonini MG et al. Incidence of infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferons alfa2b and 2a A 1225

8 - Gross J et al. Double-dose peginterferon alfa-2b with weight-based Ribavirin improves response for interferon/Ribavirin non-responders with hepatitis C: final results of «RENEW» A60

9 - Jacobson IM et al. Weight-based Ribavirin dosing (WBD) increases sustained viral response (SVR) in patients with chronic hepatitis C (CHC): final results of the WIN-R study, a US community-based trial LB03

10 - Marcellin P et al. Retreatment with Pegasys in patients not responding to prior peginterferon alfa-2b/ribavirin (RBV) combination therapy – efficacy analysis of the 12-week induction period of the REPEAT study LB04

11 - Shiffman ML et al. Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with peginterferon alfa-2b (PEGIFN) high weight-based dose ribavirin and Epoetin alfa (EPO) enhances sustained virologic response (SVR) A 55

12 - Campbell LB et al. Administration of Erythropoietin for Hepatitis C Treatment-Related Anemia Is Not Cost Effective A 379

13 - Zeuzem S et al. Antiviral activity of SCH503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype-1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (Peg-IFN2a) A94

14 - O'Brien C et al. Randomized trial of Valopicitabine (NM283) alone or with Peg-Interferon vs. retreatment with Peg-interferon plus ribavirin (PegIFN/RBV) in hepatitis C patients with previous non-response to PegIFN/RBV: first interim results A95

15 - Reesink A et al. Final results of a phase 1b multiple dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor A96

16 - Sarrazin C et al. Characterization of viral variants in the HCV NS3 protease domain of genotype 1 patients that are selected during 14 days of dosing with VX-950 LB06

17 - Halfon P et al. Early inhibitor GNS 037 exhibits potent anti-HCV activity in vitro A98

18 - Seiwert S et al. ITMN A and B, novel inhibitors of the HCV NS3/4 protease retain their potency against VX-950 and BILN-2016 resistant NS3/4 protease mutants and an IFN-a-2a resistant HCV replicon A 869

19 - Hadziyannis S et al. Long-term Adefovir Dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy LB14

20 - Van Bömmel F et al. Long-term effect of Tenofovir in the treatment of Lamivudine-resistant hepatitis B virus infections in comparison to Adefovir A 184

21 - Villeneuve JP et al. Efficacy of Tenofovir in patients with chronic hepatitis B and resistance or sub-optimal response to Adefovir A 997

22 - Lai CL et al. Telbivudine (LDT) vs Lamivudine for chronic hepatitis B: first-year results from the international phase III GLOBE trial LBA01

23 - Yoo BC et al. Clevudine is highly efficacious in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients with a sustained antiviral effect after cessation of therapy A 183

24 - Yoo BC et al. A 24-week of Clevudine monotherapy produced profound on-treatment viral suppression as well as sustained suppression and normalization of aminotransferase levels for 24 weeks off-treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients A 186

25 - Gish R et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (Study ETV-022) A181

26 - Colonna RJ et al. Entecavir Two Year Resistance Update: No Resistance Observed in Nucleoside Naïve Patients and Low Frequency Resistance Emergence in Lamivudine Refractory Patients A 962

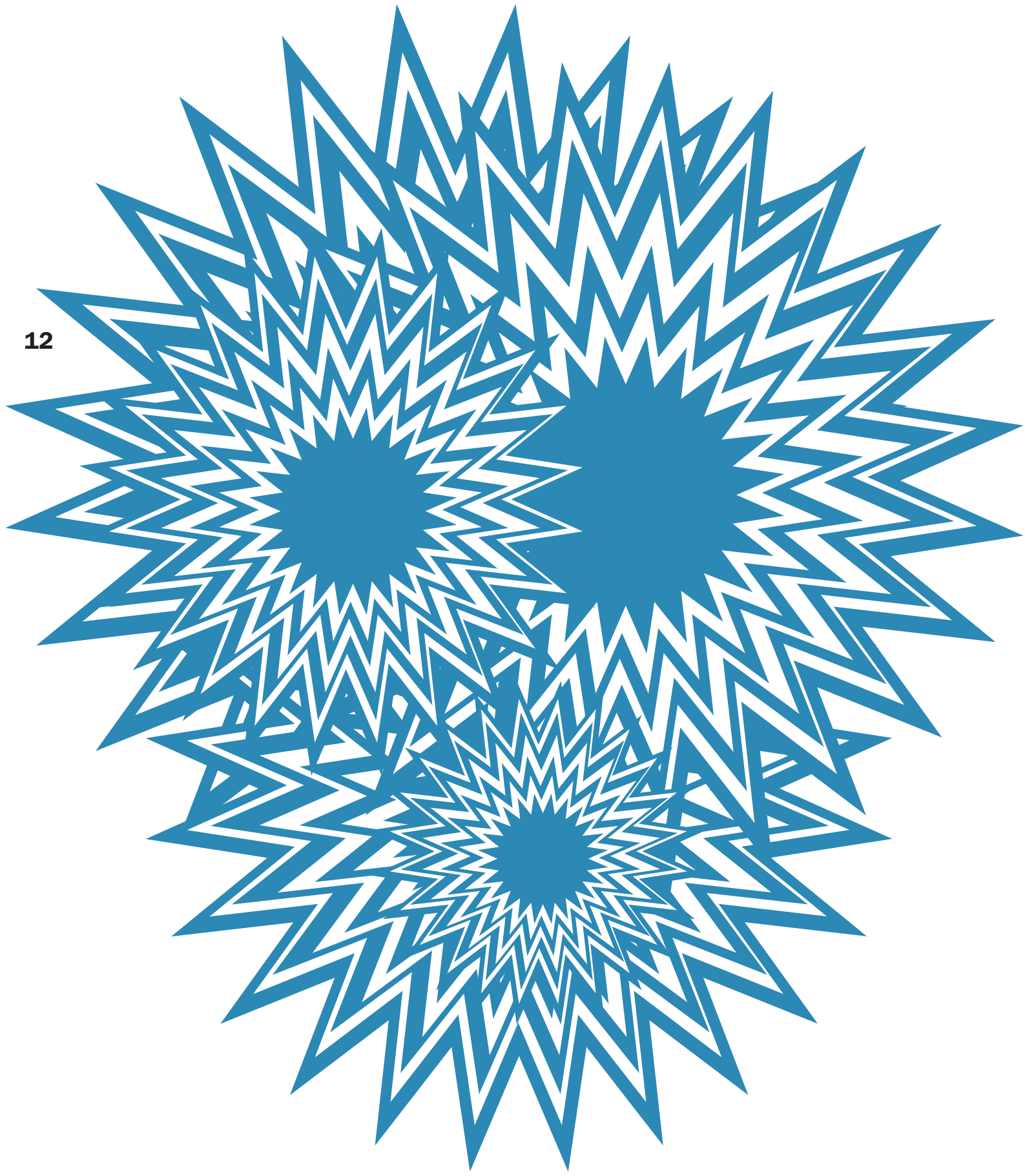
27 - Sullivan-Bolyai J et al. Safety, tolerability, antiviral activity and pharmacokinetics of Pradefovir mesylate in patients with chronic hepatitis B virus infection: a 24-week interim analysis of a phase II study LB7

28 - Snow a et al. Antiviral response and resistance surveillance for HBeAg negative patients enrolled in a combination study evaluating emtricitabine plus clevudine versus emtricitabine monotherapy for the treatment of chronic hepatitis B infection A 989

Snow a et al. Antiviral response and resistance surveillance for HBeAg positive patients enrolled in a combination study evaluating emtricitabine plus clevudine versus emtricitabine monotherapy for the treatment of chronic hepatitis B infection A1004

29 - Hepatology, 2005, 42(4), Suppl 1

12



VIH - COINFECTION

Coinfections multiples

VIH - VHC - VHB - VHD

13



Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain
Arribas J.R., Gonzalez-Garcia J.J., Lorenzo A., Montero D., Ladron de Guevara C., Montes M., Hernandez S., Pacheco R., Pena J.M., Vazquez J.J.
AIDS, 2005, 19(13), 1361-5

Peu de données sont disponibles sur la prévalence des hépatites multiples chez les patients séropositifs et l'impact mutuel des différents virus sur la réplication virale. Une étude parue dans *Aids* propose des résultats intéressants, malgré certaines limites méthodologiques.

La prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique de la maladie hépatique liée au virus des hépatites B (VHB), Delta (VHD) et C (VHC) s'inscrit précocement dans le suivi médical des personnes atteintes par le VIH (VIH+) pour tenter de limiter l'évolution vers les complications sévères de la maladie et de diminuer, ainsi, leur impact sur la mortalité des patients.

Prévalence

Le travail présenté par Arribas dans *Aids* est une étude transversale descriptive, réalisée sur 5 mois en 2003 dans un service d'infectiologie

Christine Larsen
InVS (Paris)

à Madrid. Cette étude avait pour but d'estimer la prévalence des hépatites « multiples » (B-C, B-D et B-D-C) parmi les personnes VIH+ et d'étudier l'impact des coinfections virales sur l'expression de la réplication de chacun de ces virus.

La population d'étude était constituée du sous groupe de personnes VIH+ prises en charge dans le service présentant des anticorps (Ac) anti-VHC+ ou un antigène (Ag) HBs+.

Des caractéristiques sociodémographiques et des données cliniques, virologiques et thérapeutiques de l'infection à VIH étaient collectées pour chacune des personnes ainsi que les principaux marqueurs sérologiques (Ac, Ag, ARN ou ADN) des virus VHB, VHD et VHC. La cirrhose était définie soit par la présence de critères cliniques de complications hépatiques comme l'ascite, soit par des critères biologiques ou histologiques de fibrose sévère.

¶ Dans cette étude, une hépatite virale est dite « unique » en présence d'un seul marqueur sérique positif du VHB (Ag HBs) ou du VHC (Ac anti-VHC) et en l'absence de positivité des autres marqueurs dont les Ac anti-delta totaux. L'hépatite virale est dite « multiple » devant la présence concomitante d'au moins deux des marqueurs sériques suivants : Ac anti-VHC, Ag HBs, Ac anti-delta totaux. L'hépatite delta (Ac anti-delta +) était définie comme « active » en présence « persistante » d'IgM anti-delta positifs et comme « ancienne » en cas d'IgM anti-delta négatives. Les dosages des marqueurs sériques de réplication virale (PCR VHC, ADN VHB, Ag HBe, Ac anti-HBe, IgM anti-delta) étaient réalisés pour la plupart (sauf pour l'ADN VHB) avant traitement anti-viral et les techniques de dosage utilisées étaient identiques pour tous les patients.

Parmi les personnes VIH+ prises en charge dans ce service, la population d'étude a été constituée des 423 patients VIH+ ayant des Ac anti-VHC+ ou un Ag HBs+. Les principaux modes de transmission du VIH étaient l'usage de drogue (83 %), les rapports sexuels entre hommes (5 %) et les rapports hétérosexuels (9 %). La majorité des personnes (91,5 %, n = 403) présentaient une hépatite C « unique », 16 (3,8 %) une hépatite B « unique » et 20 (4,7 %) une hépatite « multiple » (B-C, B-D ou B-D-C). Le mode de transmission du VIH de toutes les personnes ayant une hépatite « multiple » était l'usage de drogue par injection, la majorité d'entre elles (15) possédant des marqueurs sérologiques positifs pour les trois virus des hépatites B, D et C. L'hépatite delta était « ancienne » pour deux tiers des personnes présentant une hépatite B-D ou B-D-C. Comparées aux personnes présentant une hépatite « unique », les personnes à hépatite « multiple » étaient globalement plus souvent atteintes de cirrhose. Comparées aux personnes présentant une hépatite « unique » B ou C, l'Ag HBe ou l'ARN VHC étaient respectivement plus souvent négatif parmi les personnes présentant une hépatite « multiple ».

Quel impact ?

Dans ce travail, où la population d'étude est restreinte aux seules personnes VIH+ ayant au

moins un marqueur sérologique (Ac ou Ag) positif d'hépatite B ou C, la proportion des hépatites « uniques » est très élevée (95 %) mais elle est en rapport avec la définition de la population d'étude choisie. Si l'objectif de l'étude était d'estimer la prévalence des hépatites « uniques » et « multiples » parmi les personnes VIH+ prises en charge dans ce service, il aurait été souhaitable d'élargir la population d'étude à toutes les personnes VIH+ prises en charge pendant la durée de l'étude. Cela aurait permis, en termes de santé publique, d'évaluer l'impact réel de ces coinfections virales sur la prise en charge de l'ensemble des personnes VIH+ du service.

¶ Par comparaison, une étude de prévalence des coinfections VIH et virus des hépatites a été réalisée, en France, dans la population élargie à toutes les personnes VIH+ prises en charge un jour donné à l'hôpital¹. Dans cette étude, la prévalence de la coinfection « unique » VIH-VHB et VIH-VHC définie par les critères sérologiques retenus par Arribas (Ag HBs+ et Ac anti-VHC+) était estimée respectivement à 5,3 % [4,3-6,5] et 19,7 % [17,2-22,4] des personnes VIH+ prises en charge et la prévalence de la co-infection « multiple » VIH-VHB-VHC à 1,5 % [1,0-2,4] (données InVS, non publiées). Or la prévalence des coinfections VIH et virus des hépatites varie en fonction des modes prévalents de transmission du VIH dans un pays considéré^{2,3}, les modes de transmission de ces virus étant pour certains communs. Dans l'étude de prévalence française, le mode de transmission VIH des personnes prises en charge un jour donné était l'usage de drogue pour moins de 20 % d'entre elles, les rapports sexuels entre hommes pour 30 % et les rapports hétérosexuels pour 41 %. En Espagne, où le contexte épidémiologique de l'infection à VIH est différent puisque plus d'un patient VIH+ sur deux est usager de drogue par voie injectable, le poids des coinfections VIH et virus des hépatites dans la prise en charge des personnes VIH+, et en particulier de la co-infection VIH-VHC est probablement plus important que celui estimé dans l'étude française.

Cependant, si le travail d'Arribas ne répond pas à l'objectif attendu d'ordre épidémiologique, il alerte le clinicien quant à la fréquence des

1 - Larsen C, Pialoux G, Salmon D, et al. « Prévalence des coinfections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004 » BEH, 2005, n° 23

2 - Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V et al. « Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy » JID 2005; 192 : 992-1002

3 - Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S et al. « Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort » AIDS, 2005, 19, 593-601

hépatites « multiples » en cas d'hépatite B diagnostiquée chez une personne VIH+ dont le mode de transmission VIH est l'usage de drogue par voie injectable.

▮ L'objectif secondaire de ce travail et son originalité était d'étudier, en cas d'hépatite « multiple », l'impact des différents virus des hépatites sur l'expression de la réplication virale de chacun d'entre eux. Il est généralement admis que la réplication du virus de l'hépatite B est diminuée en cas d'hépatite delta chez les personnes non infectées par le VIH mais peu d'études ont étudié ces interactions chez les personnes VIH+.

▮ Interpréter les interactions entre les différents virus des hépatites exige un suivi longitudinal de ces marqueurs de réplication au cours du temps afin de tenir compte de leurs fluctuations⁴. Or cet objectif ne peut pas être rempli par l'équipe d'Arribas du fait même du type transversal de leur étude. La méthodologie transversale ne permet en effet pas de tenir compte de la cinétique et de la dynamique des marqueurs sériques de réplication virale, ni de leur fluctuation au cours du temps les uns par rapport aux autres. L'interprétation des résultats présentés doit donc être prudente, d'autant plus que le calendrier des dosages de ces marqueurs par rapport à l'inclusion des personnes dans l'étude n'est pas précisé.

Ni les limites de cette étude, ni les perspectives données à ce travail ne sont abordées dans la discussion. Les résultats sont parfois comparés à des travaux anciens, publiés et réalisés au sein de populations très différentes (patients ayant tous une hépatite B chronique, surinfectée delta, par exemple) ou avec une méthodologie autre (étude prospective de cohorte). Si les objectifs du travail d'Arribas pouvaient motiver un intérêt incontestable sur le plan épidémiologique, il est particulièrement dommage que la méthodologie adoptée et la population d'étude choisie n'aient pu y répondre. - **Christine**

Larsen

Points clés

Dans cette étude transversale espagnole, 4,7 % des patients atteints par le VIH et ayant au moins un marqueur sérique positif d'hépatite virale B ou C présentent une hépatite multiple (B-C, B-D, ou B-D-C).

Plus de la moitié des patients qui présentent une hépatite B chronique, ont une autre hépatite virale associée (D ou C).

Ces hépatites multiples, toutes liées à l'usage de drogues par voie injectable, sont plus souvent associées à une cirrhose qu'en cas d'hépatite B ou C isolée.

En présence d'une hépatite triple B-D-C, le virus Delta semble inhiber la réplication des deux autres virus hépatotropes présents.

4 - Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P et al. « Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-co-infected patients » *Hepatology*, 2005 (in press)

Traitement du VHC : peut-on faire court (12 semaines) ?

16

Shahin Gharakhanian
Service des Maladies Infectieuses
Hôpital Tenon (Paris)

Alors que la durée standard du traitement par peginterféron et ribavirine des patients porteurs d'une hépatite C chronique est de 24 semaines, une étude italienne rapporte qu'un traitement de 12 semaines aurait une efficacité suffisante chez certains patients.

L'association interféron pégylé (IFN-Peg) et ribavirine est, actuellement, le traitement de référence de l'hépatite chronique C permettant, en 24 semaines de traitement, l'éradication définitive de l'infection chez la grande majorité des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3. Les objectifs du traitement de l'hépatite chronique C sont multiples : éradiquer le virus, réduire l'activité de la maladie, limiter la progression de la fibrose et donc prévenir la cirrhose, et enfin prévenir l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire. Dans les essais thérapeutiques d'enregistrement, le principal critère de jugement de l'efficacité du traitement reste la réponse virologique prolongée, et la réponse histologique lui est généralement cor-

rélée. La sensibilité des tests de mesure de la réponse virologique s'est nettement améliorée avec le temps, et, actuellement, le seuil de détection de l'ARN viral par PCR à 50 UI/ml est le critère le plus précis¹.

Par ailleurs, la cinétique de la réplication virale est correctement prédictive de l'issue virologique du traitement par IFN-Peg et ribavirine. A la 12^e semaine de traitement, en l'absence de réponse virologique (définie par un ARN viral indétectable ou une diminution de la charge virale préthérapeutique d'au moins 2 log₁₀), les chances d'une réponse virologique prolongée sont très faibles. Par ailleurs, l'étude de la cinétique virale laisse à penser que les patients infectés par les génotypes 2 et 3 ont besoin de séquences de traitement plus courtes que le génotype 1. En effet, lors de l'initiation du traitement, on observe une première phase de réduction rapide de la charge virale associée à l'inhibition de la production virale par l'IFN-Peg, suivie d'une deuxième phase conditionnée par



Peginterferon alfa-2b and Ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV Genotype 2 or 3
Mangia A., Santoro R., Minerva N., Ricci G. L., Carretta V., Persico M., Vinelli F., Scotto G., Bacca D., Annese M., Romano M., Zechini F., Sogari F., Spirito F., Andriulli A.
N Eng J Med, 2005, 325, 2609-17

1 - Pawlotsky J-M, Dhumeaux D Hépatite C Paris, EDK, 2005

le nombre des cellules infectées. Ces deux phases de cinétique virale sont différentes selon le génotype des patients : la baisse de la réplication virale est huit fois plus importante chez les patients de génotype 2 et 3 comparés aux patients de génotype 1.

12 semaines

Un groupe d'investigateurs italiens a donc conçu et conduit un essai indépendant (sans apport financier extérieur) multicentrique, national, afin d'évaluer l'hypothèse suivante : chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3, une durée de traitement de 12 semaines serait suffisante et une évaluation virologique précoce à la 4^e semaine pourrait conditionner la durée de traitement. L'étude a été conçue comme un essai de non-infériorité, avec pour hypothèse que, les données de traitement standard étant connues, une randomisation 3:1 serait nécessaire pour comparer un traitement de durée réduite (12 semaines) à un traitement standard (24 semaines). Une marge de non-infériorité de 12,5 % a été considérée comme acceptable au regard des données de la littérature. Tous les patients étaient suivis 24 semaines après l'arrêt de leur traitement ou jusqu'à la semaine 72 afin d'établir le taux de réponse virologique prolongée.

▮ 283 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement standard par IFN-Peg alfa-2b (1,0 g/kg/semaine) avec la ribavirine (1 000-1 200 mg/jour selon le poids), environ 210 patients dans un groupe de traitement à durée variable, et 70 patients dans un groupe de traitement à durée standard et fixe. Dans le groupe de traitement à durée variable, 133 patients dont la mesure de VHC par PCR était négative à la semaine 4 ont reçu un traitement de 12 semaines, et 80 patients dont la mesure de VHC par PCR était positive à la semaine 4 ont reçu un traitement de 24 semaines. Dans le groupe traité 24 semaines (durée standard), 45 des 80 patients (64 %) étaient VHC PCR négatifs à la semaine 4, contre 133 sur 210 (62 %) dans le groupe de traitement à durée variable (différence 2 %, intervalle de confiance IC₉₅ % [-11 % à 15 %]). 53 patients (76 %) dans le groupe de traitement standard, et 164 patients (77 %) dans le groupe de traitement à durée variable

ont présenté une réponse virologique prolongée (différence -1 %, IC₉₅ % [-13 % à 10 %]). Dans le groupe de traitement à durée variable, des événements indésirables (dépression et dysfonctionnement thyroïdien) ont été signalés chez 8/133 patients (6 %) traités 12 semaines, et 19/80 patients (13 %) traités 24 semaines (P=0,056).

Dans le groupe de traitement à durée variable, un seul patient a arrêté l'essai pour cause d'événement indésirable, contre 8 patients (13 %) dans le groupe de traitement standard, soit 24 semaines (P=0,045). Le taux de rechute (VHC non détectable à la fin du traitement mais détectable à la fin du suivi) était de 3,6 % chez les patients à durée de traitement standard contre 8,9 % dans le groupe à durée de traitement variable (P=0,045). Dans l'ensemble, le taux de réponse virologique prolongée était de 80 % chez les patients de génotype 2 et de 66 % dans le génotype 3 (P<0,001).

Les auteurs concluent sur deux points : d'abord, une durée de traitement raccourcie à 12 semaines avec IFN-Peg alfa-2b associé à la ribavirine est aussi efficace que le traitement standard de 24 semaines chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une réponse virologique dès la 4^e semaine de traitement. De plus, en raccourcissant la durée du traitement chez ces patients présentant une réponse virologique précoce, on rend le traitement du VHC plus attractif pour les patients, sans pour autant modifier son efficacité.

Nouvel horizon

Dans la correspondance qui a suivi la publication initiale, deux points importants ont toutefois été soulignés². En premier lieu, la difficulté des comparaisons internationales : dans quelle mesure peut-on comparer les résultats d'études conduites en Europe et aux Etats-Unis, du fait des différences de doses d'IFN-Peg et de ribavirine utilisées dans les essais, ainsi que des facteurs démographiques liés à l'indice de masse corporelle des patients traités ? Le deuxième point concerne la différence des résultats obtenus entre les génotypes 2 et 3. Les résultats obtenus chez les patients de génotype 3 peuvent sembler moins bons.

2 - Correspondence
NEJM, 2005, 353,
1182-1183

18

Cependant, le faible nombre de patients génotype 3 traités 24 semaines dans cette étude (n = 17) oblige à la prudence dans les conclusions. Mais dans une cohorte allemande de patients traités par IFN-Peg alfa-2a et ribavirine, une réponse virologique prolongée a été observée chez 93 % des patients ayant une réponse virologique dès la 4^e semaine et traités pendant 16 semaines, contre 84 % chez ceux traités pendant 24 semaines. Par contre, chez les patients de génotype 3 présentant un VHC PCR+ à 4 semaines, une durée de traitement de 24 semaines est probablement nécessaire car le taux de réponse virologique prolongée peut alors être aussi faible que 46 % ³.

L'horizon d'une nouvelle période de progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C se dessine, pour les patients et leurs médecins, grâce aux progrès survenus dans la connaissance des protéines du VHC et de ses enzymes, mais aussi des mécanismes de réplication virale ⁴. Ainsi, la dynamique de réplication virale, les divers compartiments de production et les mécanismes de clairance virale sont-ils aujourd'hui mieux connus. Et l'estimation de l'efficacité du traitement peut être obtenue dans un délai plus court. De ce fait, l'amélioration des taux de réponse virologique prolongée et le raccourcissement de la durée du traitement sont aujourd'hui les deux objectifs majeurs dans la prise en charge des patients porteurs d'une hépatite chronique C.

- **Shahin Gharakhanian**

Points clés

L'objectif de l'étude est de démontrer la non-infériorité d'un traitement court par peginterféron et ribavirine, par rapport à une durée standard de 24 semaines.

Deux groupes randomisés sont constitués : dans l'un les patients reçoivent un traitement standard de 24 semaines ; dans l'autre, un traitement de 12 semaines est administré à ceux qui ont une réponse virologique à 4 semaines, les autres étant traités 24 semaines.

La proportion de patients qui ont une réponse virologique soutenue est comparable dans les deux groupes.

On observe davantage d'effets secondaires dans le groupe standard que chez les patients traités 12 semaines.

3 - Von Wagner M, Huber M, Berg T et al.
« Peginterferon-alpha-2a (40kd) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C »
Gastroenterology , 2005, 129, 522-527

4 - 56th Annual Meeting of the American Association or the Study of Liver Disease (AALSD)
11-15 novembre 2005, San Francisco

VIH – TME

19



Protease inhibitor use in 233 pregnancies women
Morris A.B., Dobles A.R.,
Cu-Uvin S., Zorrilla C.,
Anderson J., Harwell J.L.,
Keller J., Garb J.
JAIDS, 2005, 40, 30-33

Utilisation des antiprotéases chez 233 femmes enceintes

Martine Levine

Service d'hémo-immunologie pédiatrique
Hôpital Robert Debré (Paris)

1 - Garcia PM,
Kalish LA, Pitt J et al.
« Maternal levels of
plasma human
immunodeficiency
virus type 1 RNA and
the risk of perinatal
transmission. Women
and Infants
Transmission Study
Group »
NEJM, 1999, 341,
394-402

2 - Cooper ER,
Charurat M,
Mofenson L et al.
« Combination
antiretroviral
strategies for the
treatment of pregnant
HIV-1 infected women
and prevention
of perinatal HIV-1
transmission »
JAIDS, 2002, 29,
484-494

Lorenzi P, Spicher VM,
Laubereau B et al.
« Antiretroviral in
pregnancy: maternal,
fetal, and neonatal
effects: Swiss HIV
Cohort Study, the
Swiss Collaborative
HIV and Pregnancy
and the Swiss
Neonatal HIV Study »
AIDS, 1998, 12,
F241-F247; voir
Transcriptase Sud,
2000, n° 2

Une étude parue dans *Journal of Aids* fait avancer le débat sur les risques de prématurité liés à l'administration d'une antiprotéase à la mère durant la grossesse. En l'absence de données prospectives, cette étude rétrospective suggère que ce risque n'est pas accru, et que le traitement permet un bon contrôle de la transmission materno-fœtale.

Au Nord, les trithérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) sont aujourd'hui de plus en plus utilisées chez la femme enceinte. Il devient donc nécessaire d'avoir une vision plus précise des effets potentiels des antiprotéases durant la grossesse, en termes d'effets indésirables sur la mère et l'enfant, et notamment en termes de risque de prématurité. L'utilisation des HAART chez la femme enceinte répond au double objectif d'optimiser le traitement antirétroviral de la mère, et de prévenir

la transmission materno-fœtale du VIH. En effet, le lien entre une charge virale basse chez la mère et un faible taux de transmission du VIH est maintenant bien démontré¹. Des résultats récents et notamment des méta-analyses ont bien démontré l'effet bénéfique de l'utilisation des HAART sur la diminution de la transmission materno-fœtale du VIH. Les HAART durant la grossesse incluent dans la plupart des cas une antiprotéase. Les risques éventuels d'augmentation du taux de prématurité ou d'effets négatifs sur le nouveau-né (tels qu'un petit poids de naissance ou un enfant mort-né) font l'objet de publications contradictoires². En attendant les résultats d'études prospectives en cours, les analyses rétrospectives de cohortes gardent tout leur intérêt. L'étude rétrospective présentée ici relate le devenir de 233 grossesses au cours desquelles des antiprotéases ont été utilisées.

233 grossesses

Cette étude porte sur l'ensemble des femmes ayant reçu des antiprotéases durant la grossesse de décembre 1997 à décembre 2001, sur 5 sites répartis entre les Etats-Unis et Porto Rico. Les données de 233 grossesses ont été recensées à partir des dossiers médicaux.

47 % des femmes étaient d'origine hispanique, 31 % étaient des noires américaines et 15 % étaient caucasiennes. 231 enfants sont nés, avec quatre couples de jumeaux et une naissance de triplés. Chez les mères, la moyenne d'âge était de 27 ans et le mode de contamination en grande partie hétérosexuel (87 %). Elles avaient déjà été enceintes dans 85 % des cas. Plus d'une femme sur deux n'avait jamais reçu de traitement antirétroviral, et 70 % des femmes n'avaient jamais reçu d'antiprotéases auparavant. Au premier bilan immunologique, 13 % des femmes avaient un taux de CD4 inférieur à 200 ou un antécédent d'événement clinique classant sida. 73 % d'entre elles avaient une infection VIH non symptomatique.

Quarante quatre femmes étaient déjà sous antiprotéases au moment de la grossesse (du nelfinavir dans 92 % des cas). La plupart des femmes (96 %) ont reçu une seule antiprotéase, celle-ci n'étant boostée par du ritonavir que dans 3,4 % des cas. L'initiation du traitement par antiprotéase a eu lieu pour 41 femmes pendant le premier trimestre de la grossesse, pour 97 d'entre elles pendant le second, et pendant le troisième pour 51 femmes.

▮ En moyenne, pour l'ensemble des grossesses, entre le premier et le dernier bilan immunologique et virologique disponibles, la remontée des CD4 a été de 41 cellules/mm³ et la diminution de la charge virale de 0,85 log. Au moment de l'accouchement, 56 % des femmes avaient une charge virale indétectable (inférieure à 400 copies/mL) et 66 % avaient une charge virale inférieure à 1 000 copies. Peu d'effets secondaires ont été notés chez la mère : trois d'entre elles ont eu un diabète gestationnel – ce qui correspond au taux attendu dans la population générale. Les données des taux de complications obstétricales étaient également similaires à ceux de la population générale. L'accouchement a eu lieu par voie basse dans 34 % des cas, par césarienne pro-

grammée dans 56 % des cas et par césarienne en urgence dans 10 % des cas.

231 enfants

Les données sur l'état de l'enfant à la naissance retrouvent un poids de naissance moyen de 2 828 g en tenant compte des naissances multiples, et de 2 884 g en les excluant. Toutes grossesses confondues, 22,8 % des enfants ont un poids de naissance inférieur à 2 500 g, et 2 % ont un poids de naissance inférieur à 1 500 g. Les facteurs retrouvés favorisant un petit poids de naissance sont un âge maternel élevé, les grossesses multiples et le mode de contamination de la mère (toxicomanie). Les anomalies retrouvées chez le nouveau-né sont le plus souvent une anémie (n = 41) mais aussi des anomalies cardiaques (n = 10) et pulmonaires (n = 7).

▮ Le taux de prématurité (inférieure à 37 semaines d'aménorrhée) était de 22 %, et le taux d'extrême prématurité (inférieure à 32 semaines d'aménorrhée) était de 3 %. Le facteur de risque essentiel retrouvé pour la prématurité était une grossesse multiple, l'autre facteur de risque étant la toxicomanie active de la mère. Il n'a pas été retrouvé d'association significative avec la date d'initiation de l'antiprotéase durant la grossesse.

Six grossesses ont donné lieu à une mort fœtale, une fausse couche tardive ou des enfants morts-nés ; sur ces 6 cas, deux des mères étaient au stade clinique sida, et trois autres étaient des toxicomanes actives.

Transmission

Sur l'ensemble des grossesses étudiées, deux enfants ont été contaminés par le VIH, soit un taux de transmission materno-fœtale de 0,9 %. Les deux enfants sont nés par césarienne : dans le premier cas, la charge virale de la mère était à 43 copies/mL à l'accouchement, et la césarienne pratiquée en urgence à 32 semaines d'aménorrhée à la suite d'une rupture prématurée des membranes avec chorioamniotite et endométrite. Dans le second cas, le traitement antirétroviral a été débuté à 32 semaines d'aménorrhée, et la charge virale était à 5 403 copies/mL au moment de la césarienne programmée. La PCR chez l'enfant s'est posi-

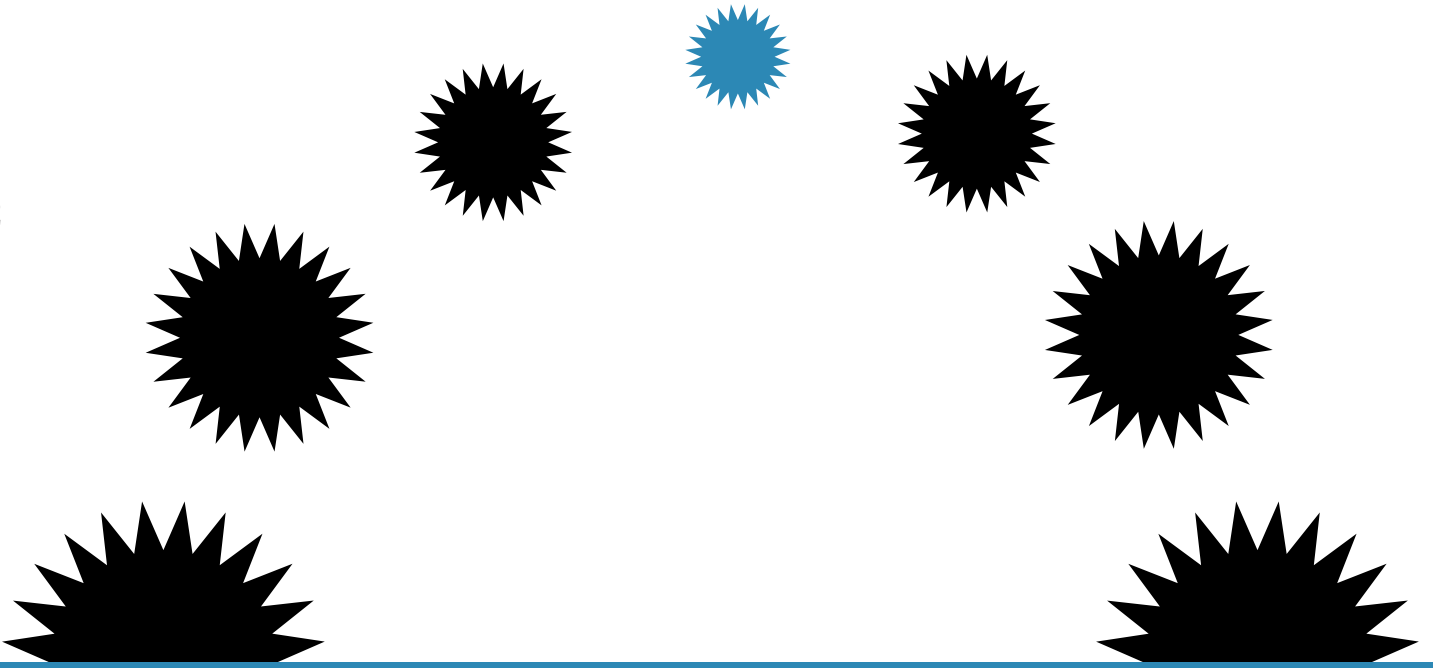
3 - Landesman SH, Kalaish LA, Burns DN et al. « Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study » NEJM, 1996, 334, 1617-1623

tivée à un mois de vie, ce qui laisse supposer une contamination en *perpartum*.

Les HAART avec antiprotéases représentent à l'heure actuelle la majorité des traitements prescrits durant la grossesse afin de prévenir la transmission materno-fœtale du VIH. Les données concernant une éventuelle augmentation du taux de prématurité sont encore contradictoires. Les données de P. Lorenzi², sur un nombre restreint de patientes, suggéraient un risque accru de prématurité. A. Morris retrouvait quant à lui un taux de prématurité de 19,1 % sur 89 grossesses sous antiprotéase; la Women and Infants Transmission Study³, sur 525 grossesses en 1996, avait décrit un taux de 18,7 %. Dans cette étude, le taux de prématurité est de 22 %, sans nouveau facteur de risque identifié par rapport aux autres études. Le taux de faible poids de naissance est de 23 %. Quant aux effets secondaires obstétricaux, ils restent comparables ici à ceux attendus dans la population générale. La fréquence de l'effet secondaire le plus habituel chez le nouveau-né, l'anémie, volontiers reliée au traitement par zidovudine chez la mère, est comparable ici aux données décrites dans celle dans l'essai princeps ACTG 076.

Cette étude confirme donc l'efficacité des HAART sur la transmission materno-fœtale du VIH. Il ne semble pas y avoir d'augmentation significative du taux de prématurité et du taux d'hypotrophie à la naissance. La grande prématurité, source majeure de risque de handicap à long terme pour l'enfant, ne paraît pas être fréquente- mais des études plus ciblées seraient nécessaires pour confirmer ces données. - Martine Levine

22



Lecture

VIH – PRIMO-INFECTION

Rakai : transmission accrue lors de la primo-infection

23



Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda

Wawer M.J., Gray R.H., Sewankambo N.K., Serwadda D., Li X., Laeyendecker O., Kiwanuka N., Kigozi G., Kiddugavu M., Lutalo T., Nalugoda F., Wabwire-Mangen F., Meehan M.P., Quinn T.C. J Infect Dis, 2005, 191(9), 1391-3

1 - Harris ME, Serwadda D, Sewankambo N et al. « Among 46 near full length HIV type 1 genome sequences from Rakai District, Uganda, subtype D and AD recombinants predominate » AIDS Res Hum Retroviruses 2002,18, 1281-1290

Une étude menée en Ouganda montre que le risque de transmission du VIH lors d'un rapport sexuel est beaucoup plus élevé durant la phase de primo-infection que durant la phase chronique de l'infection. Nouvel argumentaire pour un plaidoyer de santé publique en faveur des diagnostics précoces.

Le principal objectif de cet article est d'estimer le taux de transmission du VIH en fonction du stade de la maladie VIH dans la région de Rakai, en Ouganda. Les sujets, âgés de 15 à 59 ans, proviennent d'un essai randomisé conduit dans cette région, où prédominent les virus VIH de sous-types A et D¹. L'objectif de cet essai était d'évaluer l'impact des traitements des infections sexuellement transmissibles (IST) sur l'incidence du VIH. Les sujets ont été inclus dans l'essai entre 1994 et 1999 (période pendant laquelle les traitements

Loïc Desquilbet
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (Baltimore)
Inserm-Ined U569, Hôpital de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

antirétroviraux n'étaient pas disponibles en Ouganda); ils étaient interrogés à domicile tous les 10 mois pendant 40 mois. Les informations recueillies comportaient entre autres des données sur l'état de santé, des données socio-démographiques, et comportementales (dont le nombre et le type de partenaires, l'utilisation du préservatif ainsi que le nombre de rapports sexuels par jour, semaine et mois). Au cours des visites, des prélèvements sanguins étaient effectués.

Couples sérodiscordants

Les auteurs ont identifié 414 couples sérodiscordants au cours de leur suivi dans l'essai, selon deux profils: des couples dont les deux partenaires étaient non infectés par le VIH à l'entrée dans l'essai et dont l'un au moins des deux devenait séropositif pour le VIH (VIH+) au

cours du suivi, ou bien des couples qui étaient sérodiscordants pour le VIH dès l'entrée dans l'essai. Parmi ces 414 couples, 179 couples ont été exclus de l'analyse : 175 couples dont le partenaire non infecté déclarait être polygame, et 4 couples dont les partenaires devenaient tous deux VIH+ au cours du suivi, mais pour lesquels l'analyse phylogénique révélait deux virus non identiques.

▮ Parmi les partenaires des 235 couples retenus pour l'étude, aucun n'avait rapporté de rapports homosexuels, de rapports anaux, de transfusion sanguine, ou d'utilisation de drogues injectables. Ces 235 couples ont été séparés en trois groupes : les couples séronégatifs dont l'un au moins des deux partenaires devenait VIH+ au cours du suivi (couple « à partenaire index incident », $n = 23$), les couples dont un partenaire était VIH+ dès l'entrée dans l'essai et ne décédait pas au cours du suivi (couples « à partenaire index prévalent », $n = 161$), et les couples dont un partenaire était VIH+ dès l'entrée dans l'essai et décédait au cours du suivi (couples « à partenaire index au stade avancé », $n = 51$). La charge virale médiane des 23 partenaires index incidents, mesurée en moyenne 5 mois après la séroconversion, était de 30 000 copies/ml ($4,48 \log_{10}$ copies/ml) ; celle des 161 partenaires index prévalents était de 10 300 copies/ml ($4,01 \log_{10}$ copies/ml) à l'entrée dans l'essai, et de 15 000 copies/ml ($4,18 \log_{10}$ copies/ml) à 30 mois de suivi ; celle des 51 partenaires index au stade avancé était de 112 600 copies/ml ($5,05 \log_{10}$ copies/ml) en moyenne 5 mois avant le décès.

Transmissions

Les auteurs ont montré que parmi les 23 couples séronégatifs à l'inclusion, 13 couples ont vu les deux partenaires séroconvertir au cours du suivi (les 10 autres couples étaient par conséquent sérodiscordants pour le VIH jusqu'à la fin du suivi) ; les auteurs considèrent alors que le partenaire ayant rapporté avoir eu des rapports hors du couple est le partenaire infecté index à l'origine d'une transmission dans le couple. De façon intéressante, 10 parmi ces 13 séroconversions ont eu lieu dans la même fenêtre de 10 mois que la séroconversion du partenaire index incident, ce qui signifie en d'autres

termes que les deux partenaires du même couple ont été infectés entre deux visites de suivi, représentant ainsi des transmissions en phase précoce de la maladie (dans les cinq premiers mois suivant l'infection du premier partenaire selon les hypothèses des auteurs, et obligatoirement dans les dix premiers mois au maximum suivant l'infection du partenaire index incident). En rapportant le nombre de ces transmissions ($n = 10$) sur le nombre de rapports sexuels rapportés au cours de la même période des 5 premiers mois suivant la séroconversion du partenaire index incident ($n = 1\ 221$), l'estimation du taux de transmission était de 0,0082 transmission par rapport sexuel ($IC_{95\%} [0,0039 - 0,0150]$). Les taux de transmission au cours des 6 - 15 mois ($n = 2$ transmissions) et des 16 - 35 mois ($n = 1$ transmission) suivant la séroconversion du premier partenaire ont été estimés à respectivement 0,0015 ($IC_{95\%} [0,0002 - 0,0055]$) et 0,0010 ($IC_{95\%} [< 0,0001 - 0,0054]$) (voir figure 1).

Parmi les 161 couples à partenaire index prévalent, 36 transmissions du VIH ont eu lieu pour un total de 48 525 rapports sexuels durant les 40 mois de suivi, conduisant à un taux de transmission moyen de 0,0007 ($IC_{95\%} [0,0006 - 0,0011]$) durant la phase chronique de la maladie.

Parmi les 51 couples à partenaire index au stade avancé, 19 transmissions du VIH ont eu lieu pour un total de 6 102 rapports sexuels. Les taux de transmission étaient estimés à 0,0014 ($IC_{95\%} [0,0002 - 0,0050]$), 0,0032 ($IC_{95\%} [0,0015 - 0,0061]$) et 0,0043 ($IC_{95\%} [0,0018 - 0,0084]$) respectivement au cours des périodes précédant le décès de 26-35 mois, 16-25 mois et 6-15 mois.

▮ A l'aide d'un modèle de Poisson multivarié, les auteurs ont montré que l'âge (plu ou moins de 30 ans), la présence d'ulcère génital, la charge virale VIH dans le plasma, ainsi que le stade de la maladie augmentaient de façon indépendante le risque de transmission ($P < 0,05$). Aucune association significative n'avait été observée entre la transmission du VIH et le sexe du partenaire, la circoncision chez les partenaires masculins, le stade clinique

Le taux de transmission du VIH semble être multiplié par un facteur 10 durant les 5 premiers mois suivant la contamination par rapport à la phase chronique de la maladie

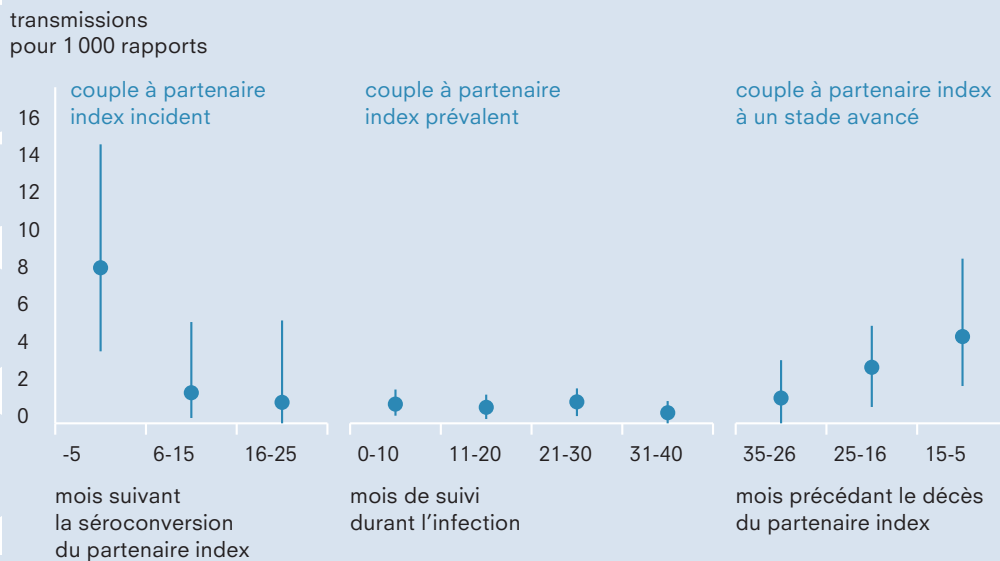
2 - Kassutto S, Rosenberg ES. « Primary HIV type 1 infection » *CID*, 2004,38, 1447-1453

3 - Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. « Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda » *Lancet*, 2001,357, 1149-1153

4 - Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. « Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group » *NEJM*, 2000,342, 921-929

5 - Chakraborty H, Sen PK, Helms RW, et al. « Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model » *AIDS*, 2001,15, 621-627

Figure 1. Transmission du VIH par rapport sexuel (et intervalles de confiance à 95 %), au cours du suivi



6 - Lindback S, Karlsson AC, Mittler J, et al. « Viral dynamics in primary HIV-1 infection. Karolinska Institutet Primary HIV Infection Study Group » *AIDS*, 2000,14, 2283-2291

7 - Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM, « Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts » *JAIDS*, 1994, 7, 1169-1184

8 - Xiridou M, Geskus R, de Wit J, Coutinho R, Kretzschmar M. « Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men » *AIDS*, 2004,18, 1311-1320

9 - Weintrob AC, Giner J, Menezes P, et al. « Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings » *Arch Intern Med*, 2003,163, 2097-2100

10 - Kahn JO, Walker BD. « Acute human immunodeficiency virus type 1 infection » *NEJM*, 1998,339, 33-39

11 - Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. « Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina » *NEJM*, 2005, 352, 1873-1883

12 - Galvin SR, Cohen MS. « The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission » *Nat Rev Microbiol*, 2004,2, 33-42

sida, la présence de symptômes de dysurie, ou d'IST. Aucune association n'avait été observée avec l'utilisation du préservatif; cependant, moins de 20 % des sujets avaient rapporté une utilisation occasionnelle du préservatif, et aucun des 235 couples n'avait rapporté une utilisation systématique.

Primo-infection

Cette étude montre que le taux de transmission du VIH semble être multiplié par un facteur supérieur à 10 durant les 5 premiers mois suivant la contamination (période de primo-infection²) par rapport à la phase chronique de la maladie (0,0082 *versus* 0,0007 par rapport sexuel, respectivement); ce taux s'élevait cependant à 0,02 par rapport sexuel (soit 1 transmission sur 50 rapports sexuels) en faisant l'hypothèse que les 10 transmissions du VIH observées parmi les couples à partenaire incident s'étaient déroulées dans les deux premiers mois suivant la contamination.

¶ Dans la région de Rakai, chez des sujets en phase chronique de la maladie, deux études ont précédemment montré une augmentation du risque de transmission hétérosexuelle du VIH lorsque le niveau de la charge virale VIH dans le sang était élevé^{3,4}. Par ailleurs, Chakraborty et coll. ont modélisé le taux de transmission du VIH de l'homme vers la femme en fonction du

niveau de charge virale contenu dans le liquide séminal, et ont montré une augmentation exponentielle du taux lorsque cette charge virale augmentait⁵. Après avoir vérifié dans leurs données que la dynamique de la charge virale dans le sang était relativement similaire à celle dans le liquide séminal, Pilcher et coll. ont utilisé le modèle de Chakraborty et coll., et ont pu montrer une multiplication du risque de transmission de l'homme vers la femme par un facteur de 8-10 durant la phase de primo-infection par rapport à la phase chronique, en raison du niveau élevé de la charge virale dans le sang durant cette période⁶. Par conséquent, l'étude de Wawer et coll. portant sur des données recueillies prospectivement sur une période de 40 mois confirme de façon très intéressante les résultats de Pilcher et coll.

Dès 1994, l'équipe de Jacquez avait proposé l'hypothèse selon laquelle la transmission du VIH durant la phase de primo-infection avait joué un grand rôle dans l'augmentation très rapide du nombre de séroconversions dans les années 1980 aux Etats-Unis⁷. Aujourd'hui, l'accumulation du nombre d'études rapportant un risque de transmission bien plus important durant la phase de primo-infection par rapport à la phase chronique⁸ est tel qu'il est désormais plus que nécessaire de repérer davantage les sujets se trouvant en phase de primo-infection.

Aujourd'hui, les contaminations récentes sont rarement repérées par le personnel médical ⁹, et ce pour au moins deux raisons. Tout d'abord, dans 10 à 60 % des cas, la primo-infection est asymptomatique ¹⁰. Lorsqu'elle est symptomatique, les symptômes ne sont pas spécifiques au VIH (symptômes les plus fréquents : fièvre, fatigue rash, pharyngite, myalgie). Afin de repérer davantage de sujets en phase de primo-infection, Pilcher et coll. ont récemment publié un algorithme permettant de repérer les infections récentes ¹¹ : (1) un test VIH moins sensible que les tests standards permet de repérer les infections récentes (ce test devient positif pour le VIH en moyenne 170 jours après que le test VIH standard devient positif) ; (2) une quantification ultrasensible de la charge virale permet de repérer les infections très récentes, lorsque les tests standards fournissent encore des résultats négatifs ou indéterminés.

➤ Après avoir repéré les sujets en phase de primo-infection, plusieurs stratégies (non exclusives) peuvent permettre de diminuer le risque de transmission : (1) renforcer le discours en faveur de l'utilisation du préservatif durant cette période compte tenu du risque très important de transmission du VIH ; (2) rechercher la pré-

sence d'IST dans la mesure où les IST semble accroître le risque de transmission du VIH ¹², particulièrement en phase de primo-infection ¹³ ; (3) considérer l'initiation d'un traitement antirétroviral hautement actif réduisant fortement la charge virale dans des délais courts, et, par conséquent, réduisant le risque de transmission du VIH ¹⁴. Cependant, l'initiation d'un traitement antirétroviral durant la phase de primo-infection est aujourd'hui encore controversée ^{15,16}, compte tenu de la présence non négligeable d'effets indésirables ¹⁷ et de l'apparition de résistances en cas de mauvaise observance ¹⁸.

D'un point de vue de santé publique, il semble donc nécessaire qu'il y ait une réelle prise de conscience de la part des pouvoirs publics quant à l'importance du diagnostic du VIH dans les premiers mois suivant la contamination. S'il n'effectue pas un test VIH dans les premiers mois suivant un comportement sexuel à risque (sachant cependant que les tests VIH ELISA de routine restent négatifs durant le premier mois suivant la contamination ¹⁹), le sujet qui ne se sait pas infecté expose durant cette phase ses partenaires à un risque très important de transmission du VIH. - **Loïc Desquilbet**

13 - Pao D, Fisher M, Hue S, et al.
« Transmission of HIV-1 during primary infection : relationship to sexual risk and sexually transmitted infections »
AIDS 2005,19, 85-90

14 - Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C.
« Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV »
JAIDS, 2005,40, 96-101

15 - Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM.
« Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence ? »
AIDS, 2004,18,709-718

16 - Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, et al.
« Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point ? »
AIDS, 2004,18, 2361-2369

17 - Max B, Sherer R.
« Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence »
CID, 2000,30 Suppl 2, S96-116

18 - Lucas GM.
« Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression : a tangled web is woven »
J Antimicrob Chemother, 2005,55,413-416

19 - Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, et al.
« Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group »
AIDS, 2000,14, 2333-2339

lecture

VIH - INCIDENCE

Incidence du VIH et échange de seringues

27



HIV incidence among injection drug users in New York City, 1990 to 2002: use of serologic test algorithm to assess expansion of HIV prevention services
Des Jarlais D.C., Perlis T., Arasteh K., Torian L.V., Beatrice S., Milliken J., Mildvan D., Yancovitz S., Friedman S.R.
Am J Public Health., 2005, 95(8), 1439-44

Mesurer l'incidence du VIH est crucial pour évaluer les politiques de prévention primaire ; une étude parue dans *American Journal of public health* revient sur l'intérêt des tests « désensibilisés » pour mesurer l'impact des programmes d'échanges de seringues sur l'incidence du VIH chez des usagers de drogues new-yorkais.

Analyser les tendances de l'incidence du VIH est indispensable pour évaluer la dynamique de diffusion de l'infection dans une population, et pour évaluer les actions de prévention primaire. L'étude de Des Jarlais et al. se situe parfaitement dans ce contexte puisqu'elle a juxtaposé, entre 1990 et 2002, l'évolution de l'incidence du VIH dans une population d'usagers de drogues de la ville de New York à l'évolution du nombre de seringues échangés au cours de la même période.

Josiane Pillonel
InVS (Paris)

La méthode « STARHS »

Cependant, estimer l'incidence du VIH dans une population n'est pas simple. Jusqu'à présent, ces estimations étaient principalement obtenues à partir de cohortes de personnes non infectées dans lesquelles sont observés au cours du temps les taux de nouvelles infections. Ces études basées sur un suivi régulier d'individus sont difficiles à mettre en œuvre car très coûteuses et lourdes à gérer d'un point de vue logistique. Dans la présente étude, les auteurs ont utilisé une nouvelle méthode basée sur un test ELISA « désensibilisé » que les américains désignent sous l'acronyme STARHS (Serologic Testing Algorithm for Recent HIV seroconversion). Cette méthode, décrite pour la première fois par Janssen et al., permet de repérer, parmi les sujets diagnostiqués VIH positifs, ceux qui ont été récemment contaminés¹. Ainsi, les données d'incidence peuvent être directement

1 - Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, et al. « New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes » JAMA 1998;280(1):42-8

obtenues à partir d'enquêtes ponctuelles de séroprévalence.

Les données présentées par Des Jarlais et al. sont issues d'échantillons d'usagers de drogues qui ont participé à un programme de désintoxication de la ville de New York (the Beth Israel Medical Center drug abuse desintoxication program) entre 1990 et 2002. Les patients recrutés ont été interviewés et un échantillon de sang issu d'un prélèvement veineux a été recueilli pour le test VIH. Les échantillons confirmés VIH positifs ont été rétrospectivement testés avec le test moins sensible (bioMérieux Vironostika) qui détecte les anticorps anti-VIH environ 170 jours après l'infection (IC₉₅ % [162-183]). Les estimations des taux d'incidence ont été réalisées à partir de la formule proposée par Janssen et al. Pour ces calculs, 17 % des échantillons n'ayant pas pu être testés avec le test désensibilisé, les auteurs ont fait l'hypothèse que la proportion d'infections récentes chez les non testés était identique à celle des testés, hypothèse tout a fait acceptable dans la mesure où les auteurs n'ont pas observé de différences significatives entre les caractéristiques démographiques des testés et des non testés.

Baisse de l'incidence

Les taux d'incidence ont été regroupés en 4 périodes : 1990-92, 1993-95, 1996-98 et 1999-2002, la première période se situant avant la légalisation des programmes d'échange de seringues et les 3 autres après la diffusion de ces programmes. Sur l'ensemble de la période 1990-2002, les 3 651 participants à l'étude étaient majoritairement des hommes (80 %), principalement d'origine hispanique (48 %) et ont rapporté un minimum d'une injection par jour dans les 6 mois précédent l'inclusion. Parmi ces sujets, 1 161 (32%) ont été confirmés positifs pour le VIH, mais la prévalence a chuté au cours du temps, passant de 50 % sur la période 1990-1992 à 17 % sur la période 1999-2002. Parmi ces séropositifs, 959 (83 %) ont été testés par le STARHS et 23 ont été initialement classés en infection récente. Cependant, parmi ces 23 cas, seulement 15 ont été retenus et 8 ont été considérés comme faux positifs (6 avaient eu un test antérieur positif et étaient

sous traitement antirétroviral, et 2 avaient des CD4 inférieurs à 200/ml³). L'incidence a nettement diminué au cours du temps, passant de 3,55 pour 100 personne-années sur la période 1990-1992 à 0,77 pour 100 personnes-années sur la période 1999-2002. En analyse multivariée, la période d'étude était le seul facteur indépendamment associé à l'infection récente, montrant ainsi que la diminution de l'incidence n'était pas liée à des changements démographiques de l'échantillon au cours du temps.

Sur la même période, le nombre de seringues échangées par les programmes à New York est passé de 250 000 en 1991 à 2,4 millions en 1996 et s'est stabilisé à 3 millions par an sur la période 2000-2002. Analysés sur les 4 périodes d'études, il apparaît une très bonne liaison linéaire négative entre les nombres de seringues échangées et les taux d'incidence du VIH ($r = -0,99$) suggérant un impact positif de l'extension des programmes d'échanges de seringues sur l'incidence du VIH chez les usagers de drogues à New York. Si l'intensité de la liaison entre les deux indicateurs montre qu'il serait difficile de penser que ces programmes n'aient eu aucun impact, les auteurs insistent sur le fait que d'autres actions de réduction des risques envers les usagers de drogues ont probablement contribué à la diminution de l'incidence du VIH (distribution gratuite de préservatifs, messages sur les pratiques d'injections ou sexuelles « safe », accès aux traitements de substitution).

Evaluer la RdR

Cette étude montre l'intérêt de la méthode STARHS pour estimer, à partir d'études transversales, l'incidence du VIH, qui est un meilleur indicateur que la prévalence pour évaluer des actions de prévention primaire. Les auteurs ont cependant montré les deux principales limites de cette méthode. La première est la nécessité de disposer d'effectifs importants – mais cette contrainte n'est malheureusement pas propre à ce type d'étude dont souffrent notamment les cohortes. La proportion non négligeable de faux positifs (35 % dans cette étude) constitue la deuxième limite rendant nécessaire de disposer de données cliniques pour en limiter le nombre.

2 - Barin F, Meyer L, Lancar R, Deveau C, et al.
« Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots »
J Clin Microbiol., 2005, 43(9), 4441-7

3 - Jauffret-Roustide M, Emmanuelli J, Barin F, et al.
« Impact of a harm reduction policy on HIV and HCV transmission among drug users – Recent French data. The ANRS Coquelicot Study »
Substance Use and Misuse, 2006, sous presse

4 - Lucidarme D, Bruandet A, Ilief D, et al.
« Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France »
Epidemiol Infect., 2004, 132(4), 699-708

5 - Emmanuelli J, Laporte A.
« Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003 »
Addiction, 2005, 100(11), 1690-700

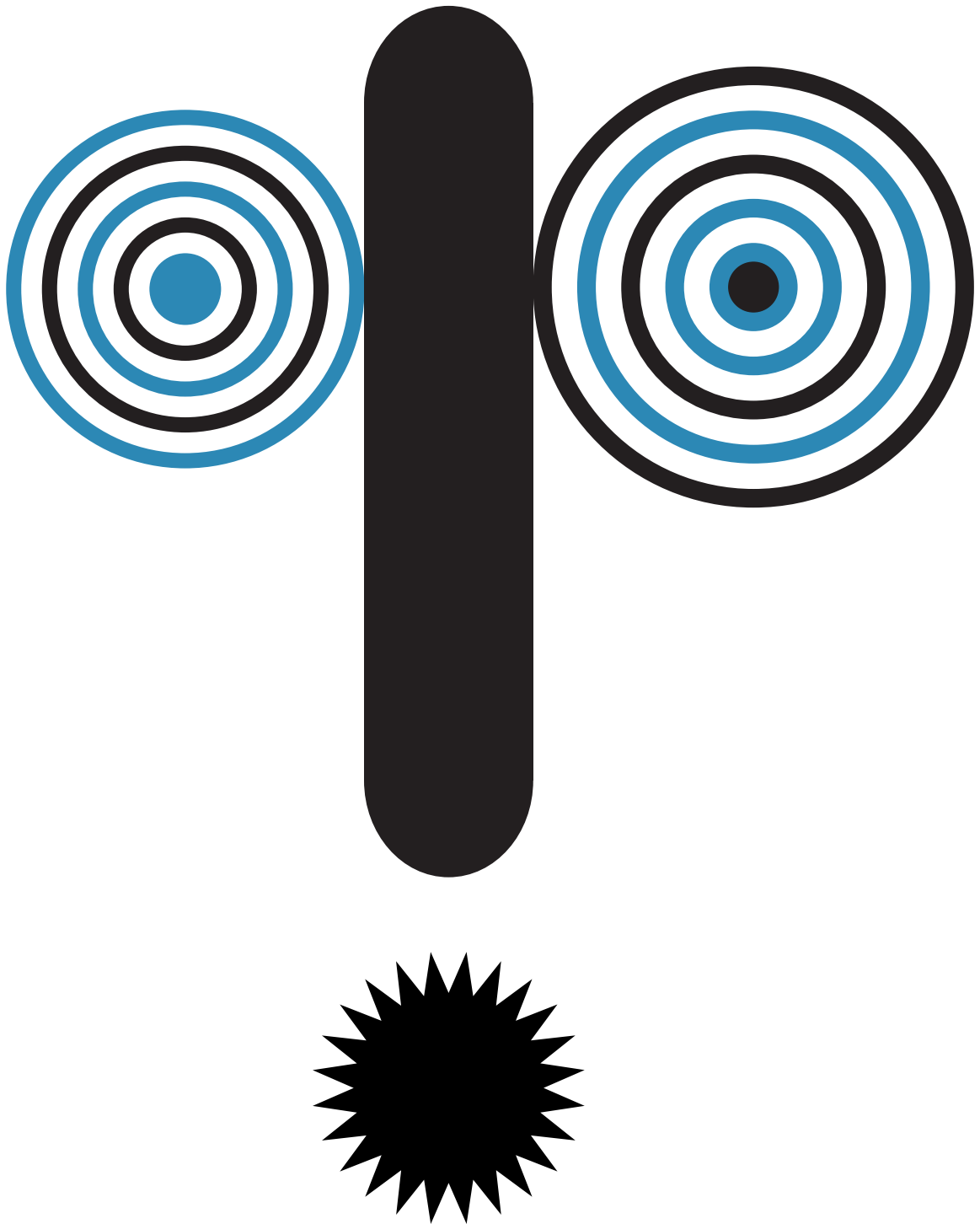
Malgré ces limites, c'est la première fois que l'évolution de l'incidence du VIH a ainsi pu être analysée sur une période de 13 ans dans une population d'usagers de drogues. Un test basé sur le même principe a été développé en France par le Centre National de Référence du VIH² et a été utilisé dans l'étude InVS-ANRS-Coquelicot 2004 auprès d'usagers de drogues de 5 villes (Lille, Strasbourg, Paris, Bordeaux et Marseille) pour estimer l'incidence du VIH dans cette population, à partir d'un prélèvement sanguin au bout du doigt³. Les résultats ne sont pas encore disponibles, mais une autre étude, de cohorte cette fois, a déjà essayé d'estimer l'incidence du VIH et du VHC chez des usagers de drogues du Nord et de l'Est de la France grâce à des prélèvements salivaires⁴. Alors que pour le VHC, l'incidence a été estimée à 9 pour 100 personnes-années, elle était nulle pour le VIH. Même s'il semble évident qu'en France l'incidence du VIH est plus faible que celle du VHC chez les usagers de drogues, ce résultat doit être interprété avec prudence dans la mesure où (i) l'effectif de la cohorte était faible, (ii) la sensibilité des tests salivaires est moins bonne que celle des tests sanguins et (iii) la dynamique de la diffusion de l'infection VIH est moins active dans cette région que dans d'autres régions françaises, et notamment dans le Sud de la France.

Depuis une quinzaine d'années, la France a développé, comme aux Etats-Unis et dans d'autres pays européens, une politique de réduction des risques envers les usagers de drogues. Cette politique repose d'une part sur la vente sans prescription et la distribution gratuite de seringues stériles, et d'autre part sur la prescription de traitements de substitution (Méthadone[®] et Subutex[®]). Pour évaluer l'impact de cette politique, les ventes de seringues stériles et les traitements de remplacement ont été confrontés à des indicateurs sanitaires (pratiques d'injection à risque, prévalences du VIH et du VHC, décès par surdose) et sociaux (infractions légales pour l'usage d'héroïne et de cocaïne) liés à l'utilisation de drogues sur la période 1996-2003⁵. Cette évaluation a notamment montré que, comme dans l'étude américaine, l'offre de seringues a contribué à diminuer la transmission du VIH. *A contrario*, elle a

mis en évidence que la politique de réduction des risques n'avait pas eu d'impact en France sur la prévalence du VHC. Il aurait été intéressant que l'étude américaine évoque dans sa discussion l'impact des programmes de réduction des risques sur l'infection VHC qui doit probablement constituer, comme en France, un problème majeur dans la population des usagers de drogues.

Evaluer une politique de réduction des risques est un exercice difficile. L'étude de Des Jarlais et al. montre que la méthode STARHS, lorsqu'on dispose d'une série d'enquêtes transversales de séroprévalence, peut être une aide précieuse pour évaluer un programme de prévention au sein d'une population. C'est ce que la France souhaite effectuer en réitérant tous les 3-4 ans l'enquête InVS-ANRS-Coquelicot auprès des usagers de drogues. - Josiane Pillonel

30



VIH - DROGUES



Sexual Risk, Nitrite Inhalant Use, and Lack of Circumcision Associated With HIV Seroconversion in Men Who Have Sex With Men in the United States
Buchbinder P. S., Vittinghoff E., Heagerty P. J., Celum C. L., Seage G. R., Judson F. N., McKirnan D., Mayer K. H., Koblin B.A.
JAIDS, 2005, 39(1), 82-89



Metamphetamine-dependent gay men's disclosure of their status to sexual partners
Larkins S., Reback C. J., Shoptaw S., Veniegas R.
AIDS Care, 2005, 17(4), 521-532

Usage de drogues chez les gays et risque de transmission du VIH

31

Jean-Yves Le Talec
Equipe Simone-Sagesse
Université Toulouse-Le Mirail

Deux articles, se référant à des travaux de recherche assez différents dans leurs objectifs et dans la méthodologie, abordent la question du contexte social et des facteurs pouvant influencer la transmission du VIH chez les hommes homosexuels.

L'étude de Buchbinder : facteurs de risque

L'étude de S. Buchbinder parue dans *Journal of Aids* s'intéresse à différents facteurs de risque de la transmission du VIH, à partir d'un échantillon de 3 257 hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (MSM), recrutés dans le cadre de l'étude HIV Network for Prevention Trials Vaccine Preparedness dans six villes américaines entre 1995 et 1997. Les auteurs soulignent que peu de données sont disponibles sur les facteurs indépendants de la prise de risque chez les MSM depuis la fin des années quatre-vingt-dix.

La population étudiée est composée en majorité de Blancs (75,6 %), âgés de plus de 35 ans (65,4 %) ; pour la plupart ils ne bénéficient pas d'assurance maladie (70,3 %). L'incidence des séroconversions est stable tout au long de l'étude et s'établit à 1,55 pour 100 personnes par année (IC₉₅ % [1,23 - 1,95]). Le suivi s'est étalé sur 18 mois, avec un rendez-vous tous les six mois comportant un test VIH et un questionnaire sur la perception du risque de contamination, les pratiques et comportements sexuels, la consommation éventuelle de drogue et d'alcool, l'état de santé. Les critères d'éligibilité étaient d'être séronégatif à l'entrée dans l'étude et d'avoir pratiqué la pénétration anale, protégée ou non, au cours des douze derniers mois.

L'analyse multivariée fait apparaître plusieurs facteurs associés à ces séroconversions. Le défaut d'assurance maladie est associé au

risque de contamination. Le fait d'avoir des partenaires « séronégatifs » apparaît significatif, de même que la non-circuncision. Certaines pratiques sexuelles sont associées de manière indépendante au risque : la pénétration anale réceptive non protégée avec des partenaires séropositifs ou de statut inconnu, la pénétration anale réceptive protégée avec un partenaire séropositif ou la fellation réceptive non protégée avec éjaculation avec un partenaire séropositif. Enfin, l'utilisation de *poppers* est aussi associée au risque de contamination. Plus d'un quart des séroconversions survenues dans l'échantillon sont associées à un nombre élevé de partenaires « séronégatifs » (OR ajusté = 1,14). Les guillemets sont utilisés par les auteurs, qui interprètent cette donnée en supposant qu'elle traduit des erreurs dans la perception du statut sérologique supposé des partenaires, notamment lorsqu'ils sont multiples. Ils évoquent aussi les infections non détectées, dont le niveau est élevé aux Etats-Unis (jusqu'à trois quarts des jeunes MSM). En outre, plus de 40 % des MSM n'évoquent pas leur statut sérologique lors de leurs rencontres, surtout occasionnelles. Le fait d'avoir de pratiquer la pénétration anale non protégée avec des partenaires de statut inconnu ressort de fait comme un facteur de risque indépendant (OR ajusté = 2,7).

Nitrites

L'inhalation de nitrites (*poppers*) a souvent été associée à une prévalence élevée de l'infection à VIH et à des comportements sexuels à risque. Dans cette étude, les auteurs identifient l'usage de *poppers* comme étant un facteur indépendant associé à la survenue de séroconversions (OR ajusté = 2,2).

▮ Les auteurs soulignent également le rôle de la circoncision mis en évidence dans cette étude. Ce résultat est à rapprocher d'autres études, notamment l'essai ANRS 1265, conduit en Afrique du Sud, montrant que la circoncision offre une protection relative contre l'infection à VIH. Les auteurs soulignent que dans leur recherche, la non-circoncision double le risque de séroconversion.

En ce qui concerne le type de pratiques, l'association d'un risque plus élevé de contamina-

tion avec la pratique de pénétration passive protégée avec des partenaires séropositifs (OR ajusté = 2,2) appelle quelques commentaires des auteurs. Pour expliquer ce résultat surprenant, ils évoquent à la fois la possibilité de surdéclarations relatives à l'usage du préservatif et de sous-déclarations relatives aux accidents liés à son usage. Enfin, la question de la transmission du VIH lors de fellations est discutée. Les auteurs soulignent que la plupart des études n'ont pas établi le caractère indépendant de ce facteur de risque. Ils indiquent que dans leur étude, la fellation réceptive avec éjaculation avec un partenaire séropositif représente un facteur de risque indépendant des pratiques anales actives ou passives. Plusieurs travaux de recherche ont documenté des cas d'infections récentes attribuées à une transmission orale du VIH, ou établi un degré de risque par contact équivalent à celui de la pénétration anale active. Il est cependant difficile d'affirmer, indiquent les auteurs, si des contaminations sont réellement attribuables à ce mode de transmission au cours de la présente étude, ou bien si il s'agit d'un marqueur de pratiques sexuelles à plus haut risque ou encore de cofacteurs non mesurés. Ils avancent toutefois que 5 à 10 % des nouvelles infections constatées seraient attribuables à des fellations réceptives avec éjaculation.

Prévention

L'intérêt de cet article est de mettre en évidence un ensemble de facteurs de risque indépendants *précédant* les infections à VIH constatées dans l'échantillon au cours de l'étude. L'aspect éthique d'une telle démarche est peu discuté ; il est cependant indiqué que les participants bénéficient à chaque étape (à l'entrée puis tous les six mois durant 18 mois) d'une consultation pré-test et post-test, assorties de conseils. Les auteurs livrent un ensemble de recommandations en matière de prévention : réduire le nombre de partenaires sexuels, y compris de partenaires perçus comme étant séronégatifs ; développer des stratégies tenant compte de l'usage de *poppers* et autres drogues dites récréatives ; cibler les jeunes hommes MSM jus-

Face à un partenaire silencieux sur son statut, les participants séropositifs supposent avoir affaire à un partenaire déjà infecté

qu'à la trentaine ; renouveler l'information relative à l'utilisation correcte du préservatif et du gel ; souligner le risque associé aux pénétrations passives protégées et aux fellations réceptives avec éjaculation.

L'étude de Larkins : facteurs de non-divulgence

L'article de Larkins paru dans *Aids Care* porte sur un échantillon d'hommes gays dépendants à la méthamphétamine, et s'intéresse aux facteurs influençant la déclaration du statut sérologique aux partenaires sexuels. Il s'agit d'une étude qualitative, fondée sur des entretiens semi-directifs conduits après inclusion dans un programme de traitement de leur addiction. En complément, les participants devaient remplir deux questionnaires, l'un d'admission dans le programme, l'autre spécifique à l'usage de méthamphétamine et aux pratiques sexuelles à risque.

▮ L'échantillon se compose d'hommes gays, en majorité blancs et très éduqués, âgés de 20 à 47 ans (moyenne : 36,3 ± 5,5). Ces hommes consomment de la méthamphétamine depuis en moyenne 7 ans, de manière régulière depuis en moyenne 3 ans, dont un tiers par injection. Ils sont multipartenaires et près de 60 % d'entre eux rapportent des pratiques non protégées au cours des 30 jours précédant l'enquête. Près de la moitié de ces hommes déclarent ne pas

connaître le statut sérologique de leurs partenaires et/ou fréquenter des lieux de sexe. Dans cet échantillon, 22 hommes sont séropositifs (64,7 %).

L'analyse des entretiens fait apparaître quatre thèmes liés à la déclaration ou non du statut sérologique à des partenaires sexuels.

1) Les participants, tant séropositifs que séronégatifs, s'accordent à penser qu'il est de la responsabilité du partenaire séronégatif de déclarer son statut, dans le but de diminuer le risque de transmission du VIH, soit en proposant l'utilisation de préservatifs, soit en orientant le choix des pratiques sexuelles vers celles à moindre risque. Face à un partenaire qui se présente comme étant séronégatif, les participants séropositifs déclarent adopter des

pratiques plus *safe*, alors qu'en l'absence de déclaration, ils supposent avoir affaire à un partenaire déjà infecté. Quant aux participants séronégatifs, ils estiment de leur ressort d'initier des pratiques à moindre risque face à un partenaire dont le statut leur est inconnu.

2) Il existe une nette distinction entre lieux privés et lieux « publics », c'est à dire les lieux de sexe (saunas, *sex clubs*, toilettes, lieux de drague). Les participants séropositifs considèrent ces lieux comme leur domaine et les règles sociales de la négociation ne s'y appliquent pas. Ils estiment que les hommes séronégatifs qui s'y aventurent doivent s'adapter aux pratiques en vigueur (pas de déclaration de son statut, pas de préservatif), à moins qu'un dialogue explicite ne s'instaure entre partenaires. Les participants séronégatifs partagent cette opinion et conviennent que les normes en vigueur dans les lieux de sexe excluent tout dialogue sur le VIH et admettent implicitement des pratiques non protégées.

3) L'activité sexuelle des participants, déclarée dans le mois précédant l'enquête, concerne essentiellement des partenaires occasionnels. Les participants soulignent qu'ils sont plus attentifs à déclarer leur statut sérologique à des partenaires avec lesquels ils partagent une relation affective qu'avec des partenaires de rencontre. Le degré d'intimité avec un partenaire influe donc sur le fait de déclarer ou non son statut, en particulier pour les participants séropositifs.

4) Le degré de risque perçu d'une pratique sexuelle influe sur le fait de déclarer ou non son statut sérologique. Ainsi, certains participants séropositifs ne dévoilent leur statut que lorsqu'une pénétration anale non protégée est envisagée. D'autres s'abstiennent de déclarer leur statut, mais se protègent eux-mêmes et leurs partenaires en évitant les pratiques sexuelles les plus risquées. Cependant, la perception du risque varie d'un individu à l'autre. Certains attribuent le « risque élevé » aux pénétrations anales, d'autres aux pénétrations anales réceptives, d'autres encore aux pénétrations anales avec éjaculation. Au contraire, le « risque faible » est évoqué par certains participants, positifs ou négatifs, lorsqu'il n'y a pas éjaculation ; comme celle-ci est retardée sous

Comme l'éjaculation est retardée sous l'effet de la méthamphétamine, les utilisateurs pensent que leurs pratiques sont à moindre risque et considèrent qu'il n'y a pas lieu de dévoiler son statut sérologique

l'effet de la méthamphétamine, il n'y a pas lieu, disent-ils, de dévoiler son statut sérologique. Lorsque les statuts des partenaires sont discordants, les participants déclarent choisir des pratiques à « moindre risque », dont la définition varie cependant de la fellation à la pénétration anale sans éjaculation.

Crystal meth

Cette étude permet de mieux comprendre le contexte dans lequel ces hommes gays, utilisateurs de *crystal meth*, dévoilent ou non leur statut sérologique à leurs partenaires sexuels. Ce processus est sélectif et exprime divers degrés de responsabilité en fonction du contexte, du lieu, du type de relation et des pratiques sexuelles en jeu. Les politiques de prévention ont mis l'accent sur la responsabilité des hommes séropositifs, mais, soulignent les auteurs, les données de cette étude indiquent que c'est le partenaire séronégatif qui porte la responsabilité de déclarer son statut sérologique et de négocier la protection du rapport sexuel.

▮ Les données montrent également que les lieux de sexe sont supposés rassembler essentiellement des hommes séropositifs ; cependant, de nombreux hommes négatifs utilisateurs de *crystal meth* les fréquentent et ils ne devraient pas être oubliés dans les messages de prévention.

La déclaration de son statut sérologique par l'un des partenaires semble influencer les comportements sexuels vers des pratiques réduisant le risque de transmission du VIH, lorsque les partenaires sont sérodiscordants. Le fait d'encourager les hommes gays séronégatifs à systématiquement déclarer leur statut et entamer un dialogue sur leurs attentes en matière de sexualité pourrait globalement contribuer à réduire les prises de risque. Ce dialogue est particulièrement important, sachant que la perception du risque varie d'un individu à l'autre : certaines pratiques, jugées à « faible risque » par certains, peuvent néanmoins transmettre le VIH. S'il est bien informé, le partenaire concerné peut orienter la relation sexuelle vers des pratiques moins risquées.

En conclusion, ces deux recherches insistent sur la nécessité de continuer à cibler les

hommes gays séronégatifs, dans un contexte où, aux Etats-Unis, l'accent a été mis sur un ensemble de messages adressés aux séropositifs. Ils soulignent que la déclaration du statut sérologique et la négociation de l'interaction sexuelle peuvent permettre de limiter les « erreurs de perception » du statut du partenaire ou du risque encouru, et globalement réduire la transmission du VIH. - Jean-Yves Le Talec

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.

Le projet **TranscriptaseS** est né de la nécessité d'une approche pluridisciplinaire du VIH et des virus des hépatites enrichie par une ouverture à la problématique Nord-Sud. C'est une équipe de chercheurs, cliniciens de ville et hospitaliers, médecins de santé publique,

économistes, documentalistes, journalistes et graphistes qui s'associent pour améliorer la diffusion de la connaissance scientifique, sur un mode transdisciplinaire et interactif. Avec le soutien d'organismes publics ou privés, nous pouvons proposer un journal sans publici-

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

JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

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

14^E CISMA / ABUJA / 5-9 DECEMBRE

- 4 **Allaitement sous trithérapie : premiers résultats tanzaniens**
- 6 **Fonds global : diligence et vigilance**
- 6 **L'aide internationale aux 3,2 millions de Nigériens séropositifs ne leur est pas parvenue**
- 7 **Des nouvelles du Sénégal**
- 8 **Gratuité : le tournant de l'OMS**

Mélanie Heard

CONGRES DE L'AASLD / SAN FRANCISCO / 11-15 NOVEMBRE 2005

- 9 **Hépatites : des avancées au compte-gouttes**

Stéphane Lévy

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

- 13 **Coinfections multiples VIH/VHC/VHB/VHD**

Christine Larsen

- 16 **Traitement du VHC : peut-on faire court (12 semaines) ?**

Shahin Charakhanian

- 19 **Utilisation des antiprotéases chez 233 femmes enceintes**

Martine Lervine

EPIDEMIOLOGIE

- 23 **Rakai : transmission accrue lors de la primo-infection**

Loïc Desquilbet

- 27 **Incidence du VIH et échange de seringues**

Josiane Pillonel

SANTE PUBLIQUE, SCIENCES SOCIALES

- 31 **Usage de drogues chez les gays et risque de transmission du VIH**

Jean-Yves Le Talec

- 35 **ABONNEMENT**

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

Gustavo Gonzalez-Canali
abdon Goudjo
jean-baptiste Guiard-Schmid
isabelle Heard
marie Jauffret-Roustide
france Lert
stéphane Le Vu
stéphane Lévy
yoann Madec
sophie Matheron
laurence Morand-Joubert
christophe Piketty
stanislas Pol
brigitte Quenum
gilles Reguin
daniel Scott-Algara
aude Segond
caroline Semaille

président de Pistes :
michel Kazatchkine
fondateur :
dider Jayle
directeur de la publication :
antonio Ugidos
rédacteur en chef :
gilles Plaloux
comité de rédaction :
nathalie Beltzer
christophe Broqua
tiphaine Canarelli
sophie Chamaret
catherine Deschamps
rosemary Dray-Spira
michel Etcheparea
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



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