

* Loi relative à « la protection des personnes contre les discriminations en raison de leur état de santé ou de leur handicap », loi votée pendant le congrès de San Francisco, boycotté par la France en réponse à la législation américaine.

** films diffusés sur les ondes hertziennes du 11 au 25 juin

Stigmatiser

C'est un constat indiscutable : la lutte contre les discriminations et la stigmatisation des personnes atteintes par le VIH est une composante essentielle de la lutte contre le sida. Sur le strict plan du droit, tout d'abord, puisque la non-discrimination figure dans l'article 2 de la Déclaration des droits de l'homme, et que la France s'est dotée en 1990 d'une loi punissant la discrimination*, puis en 2004 d'une Haute autorité de lutte contre les discriminations et pour l'égalité (HALDE).

Sur le plan de l'histoire ensuite, puisque ce combat a été constitutif de la création de nombreuses associations de défense des personnes atteintes, à commencer par les associations historiques Aides et Act up-Paris.

Le contexte national s'y prête, encore et encore, comme en atteste l'enquête de Sida info service (SIS) auprès de ses appelants, qui montre – dans son cru 2005 – que « plus de six personnes sur dix déclarent avoir subi au moins un événement discriminatoire dans leur vie sociale comme dans leur vie privée ». Discrimination qui s'opère dans les loisirs, les services publics, le voisinage, les assurances, les banques, l'emploi et... les consultations médicales ou dentaires (43,7 %). Un tel risque discriminatoire amplifie d'autant le poids du secret et les processus individuels d'évitement. En effet, dans le même temps, l'enquête VESPA révélait que dans 62 % des cas la séropositivité était tue sur le milieu du travail ; mais aussi dans l'intimité de la rencontre, puisque 47,7 % des appelants de Sida info service n'ont pas révélé leur séropositivité lors d'un rapport occasionnel. Les liens entre peurs, réelles ou phantasmatiques, de la stigmatisation, et non-annonce de la séropositivité constituent en soi un sujet de recherche.

Face à un tel constat, la réponse de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) nous était livrée en juin 2006 sous la forme d'une « campagne de communication à forte visibilité » sur le thème : « Sida : ensemble luttons contre les discriminations des personnes séropositives ».

Soit trois spots TV** assez édifiants : une jeune femme blanche, Claire, à la terrasse d'un café, filmée en caméra subjective et une voix *off* qui interpelle le spectateur : « *Claire est séropositive ; est-ce que cela change quelque chose pour vous ?* » ; puis un jeune couple hétéro, noir, sérodifférent (Myriam et Alexis) ; et enfin un autre couple homo (blanc/blanc), tout aussi sérodifférent, dans leur cuisine (Benjamin et Arnaud).

Les deux derniers spots mettent en scène les populations les plus exposées au VIH/sida aujourd'hui. Les scénarii sont ancrés sur la parole unique de la personne séronégative : « *quand on s'est rencontrés, Alexis (ou Benjamin) m'a dit qu'il avait le virus du sida ; mais pour moi, cela n'a rien changé. (...) La seule chose qui soit difficile à vivre c'est votre regard* ».

Ces spots ont l'intérêt de montrer des personnes séropositives qui osent parler de leur séropositivité et des personnes séronégatives favorisant une identification positive. Mais le message, quant à lui, dans la pure tradition publicitaire des raccourcis simplificateurs, ignore la réalité de la souffrance liée à la connaissance de son statut, pour rester dans un discours de déni et de projection culpabilisante : « *la seule chose difficile, c'est votre regard* ».

A croire que, pour cibler l'information sur les migrants et les homos, et lutter contre la stigmatisation et pour l'acceptation, il faille nier à ce point la complexité, la singularité, les difficultés et plus globalement le bouleversement de la vie d'une personne atteinte par le VIH. Sans parler de celle de son (ou ses) partenaire(s). Comme les prémices d'une stigmatisation positive ? - Gilles Pialoux

Prise en charge simplifiée et décentralisée des patients VIH en milieu rural : faisable et efficace

Arnaud Fontanet
Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes
Institut Pasteur (Paris)

Le changement d'échelle de l'accès aux traitements au Sud se heurte, entre autres, au problème de l'engorgement des hôpitaux de district : les résultats du programme de Médecins sans frontières chez plus de 1 000 patients au Malawi démontrent ici la faisabilité d'une prise en charge simplifiée et décentralisée en milieu rural.

L'accès aux antirétroviraux est devenu la priorité dans la lutte contre le sida dans les pays en développement. Pour nombre de pays africains, les difficultés rencontrées sont multiples : budget nécessaire à l'achat des traitements, importation des médicaments, gestion des stocks au niveau central et périphérique, dépistage, suivi médical et biologique des patients sont autant d'obstacles à la mise en place des programmes.

Depuis le début des années 2000, les gouvernements, avec les financements entre autres du Fonds mondial de lutte contre le sida, la Tuberculose, et le Paludisme, ou les organisations non-gouvernementales (ONG) comme Médecins Sans Frontières (MSF), ont débuté des programmes de distribution des antirétroviraux. A ce jour, MSF traite plus de 56 000 patients

dans le monde. Maintenant que le coût des traitements est devenu abordable (150 euros par patient et par an), et que les modes d'administration des traitements se sont simplifiés (par exemple, un comprimé matin et soir de l'association stavudine (d4T), lamivudine (3TC) et névirapine (NVP) : Triomune®, Cipla, Inde), l'une des principales difficultés rencontrées par les programmes opérant dans les zones à haute prévalence de VIH est la capacité de répondre aux besoins grandissants de la population. Il n'est plus possible, pour des centres de santé avec un nombre limité de médecins et d'infirmiers, de démarrer des trithérapies au rythme de plusieurs dizaines ou centaines par mois, sachant que ces patients devront bénéficier d'un suivi à long terme.

Trop peu de soignants

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'article publié par Ferradini et coll. dans le numéro du 22 avril 2006 du *Lancet*. Comment permettre la prise en charge thérapeutique de plusieurs milliers de patients infectés par le VIH dans des centres de santé démunis en zone rurale au Malawi ? Le Malawi est un des pays les plus touchés par le VIH au monde, avec une préva-



Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi : an effectiveness assessment

Ferradini L., Jeannin A., Pinoges L., Izopet J., Odhiambo D., Mankhambo L., Karungi G., Szumilin E., Balandine S., Fedida G., Carrieri P., Spire B., Ford N., Tassie J.M., Guerin P.J., Brasher C. *Lancet* 2006 ; 367 : 1335-42

Dans ce programme MSF, une clinique mobile permet de toucher dix centres de santé ruraux, et des visites sont assurées par des infirmiers une fois les patients stabilisés

1 - Harries AD, Schouten EJ, Libamba E « Scaling up antiretroviral treatment in resource-poor settings » Lancet, 2006, 367, 1870-2

Avec 92 % de patients considérés comme très observants sur la base d'un critère composite, ces chiffres n'ont rien à envier à ceux observés dans les pays industrialisés

lence estimée autour de 20 % chez les adultes, soit 1 million de personnes infectées. Chaque année, 90 000 patients deviennent éligibles pour une trithérapie¹. En l'absence de traitement, leur survie au stade sida est limitée à un an. Face à ce nombre élevé de patients, le gouvernement a équipé une centaine de sites pour la délivrance des antirétroviraux : un effort considérable compte tenu de moyens extrêmement limités. Malheureusement, le nombre de médecins et infirmiers disponibles est très inférieur aux besoins (64 % des postes d'infirmiers ne sont pas occupés). Il s'agit donc de trouver une organisation des soins compatible avec ces effectifs et ces moyens restreints.

▮ Le programme proposé par MSF en collaboration avec le ministère de la Santé et de la Population dans le district rural de Chiradzulu vise à simplifier l'accès aux antirétroviraux au travers d'une série de mesures telles que : 1) l'abolition des comités de sélection des patients ; 2) la mise en place de séances collectives de conseil aux patients ; 3) la mise en route des traitements sur des critères cliniques seulement (stades 3 et 4 de la classification de l'OMS) quand les CD4 ne sont pas disponibles ; 4) le suivi biologique sur les CD4 annuels seulement ; 5) la préférence accordée à la Triomune®

comme traitement de première ligne, du fait de sa simplicité d'utilisation ; 6) l'ouverture 5 jours sur 7 de la clinique VIH dans l'hôpital de district ; 7) la décentralisation des consultations grâce à une clinique mobile vers les 10 centres de santé ruraux avoisinants ; 8) des consultations mensuelles par un médecin jusqu'à stabilisation des patients sous antirétroviraux ; et 9) des visites bimensuelles par des infirmiers une fois les patients stabilisés, le patient n'étant référé au médecin qu'en cas de problème. Ce sont les résultats d'un tel programme qui sont évalués dans l'article.

Plus de 1 000 patients

Des 2 928 patients sous traitement au 15 avril 2004, 1 308 avaient démarré leur traitement depuis au moins six mois et ont été inclus dans l'analyse. Les deux tiers des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 35 ans, et la

très grande majorité des patients (97 %) étaient naïfs de traitement. Un quart des patients était au stade sida, un peu plus de la moitié (55 %) au stade III de la classification de l'OMS, et seulement 18 % aux stades I-II. Les CD4 n'étaient disponibles que pour 980 patients, et leur médiane (IQR) était de 112 (59-176)/ μ l. L'index corporel moyen était proche de 20 kg/m², et un tiers des patients avait un index corporel inférieur à 18,5 kg/m².

▮ La grande majorité (78 %) des patients a reçu la Triomune® comme première ligne, et les patients restants ont reçu une association AZT/d4T/NVP. Au moment de l'évaluation, la durée médiane de suivi était de 8,3 mois, et 879 (91 %) des patients étaient toujours sous leur traitement d'origine. Les 9 % de patients ayant changé de traitement l'ont fait, pour moitié, en raison d'intolérance médicamenteuse. La proportion de patients décédés (décès et perdus de vue confondus) a été estimée à 24 % à un an, et 36 % à deux ans. Les facteurs associés aux décès précoces (au cours des 6 premiers mois) étaient : un index corporel < 18,5 kg/m², le sexe masculin, des CD4 < 50/ μ l à l'initiation du traitement, et le stade sida pour ceux qui n'avaient pas de CD4. Etre suivi dans le cadre du programme décentralisé n'a pas constitué un facteur de risque de décès.

▮ Parmi les survivants, 410 patients tirés au sort ont bénéficié d'une mesure de la charge virale. Leur médiane (IQR) de suivi au moment de l'analyse était de 9,5 (7,4 - 15,2) mois. 84 % d'entre eux avait une charge virale < 400 copies/ml. Chez ces patients infectés par un sous-type C du VIH, 84 % de ceux avec plus de 1 000 copies/ml (n=52) au moment de l'analyse avaient des mutations INTI, et 94 % des mutations non-INTI. La mutation la plus fréquemment rencontrée (76 %) était la mutation Met184Val, induite par le 3TC. Selon l'algorithme ANRS, 42 patients étaient résistants à la fois au 3TC et à la NVP/EFV.

▮ L'observance du traitement a été évaluée de plusieurs façons (comptage des pilules restantes, auto-évaluation sur les quatre derniers jours, échelle visuelle) chez les patients ayant bénéficié d'une mesure de la charge virale. C'est l'auto-évaluation qui a été le mieux corrélée avec la présence d'une charge virale

délectable. Selon cette évaluation, 94 % des patients étaient observants (ont pris l'intégralité des doses de traitement au cours des quatre derniers jours).

« Conditions réelles »

Cette étude est importante car elle est basée sur un programme en « conditions réelles », et non sur les résultats d'un essai clinique où les patients bénéficient d'un suivi particulièrement rapproché. C'est une des plus larges publiées à ce jour, et le recueil prospectif des données sur un logiciel développé par Epicentre (FUCHIA®) permet une analyse détaillée. La mortalité à un an de 24 % (si l'on rajoute les perdus de vue, probablement décédés en absence d'alternative locale pour une trithérapie), est proche de celle de l'étude publiée dans le *Lancet* par le groupe ART-LINC pour les pays en développement (5 % de décès et 15 % de perdus de vue)². Elle est supérieure à celle observée dans les pays industrialisés : 2 % pour des sujets ayant des CD4 entre 50 et 99/μl au début du traitement (perdus de vue de l'ordre de 5 %, mais éventuellement pris en charge ailleurs)³. La plupart (80 %) des décès sont observés au cours des six premiers mois de traitement, et de cause non déterminée, les décès ayant lieu à domicile et les investigations diagnostiques étant limitées. La part relative des syndromes de reconstitution immunitaire dans ces décès serait à préciser pour une meilleure prise en charge thérapeutique de ces patients à haut risque.

Un des objectifs de l'étude était d'évaluer le processus de décentralisation mis en place. La moitié des patients ont été suivis dans les postes de santé périphériques. Il n'y a pas eu de différence de mortalité précoce (< 6 mois) entre les patients suivis à l'hôpital de district, et les patients suivis en périphérie. Il est difficile pour autant de conclure à une même qualité de suivi dans les deux types de structure en absence d'évaluation randomisée. En effet, on peut imaginer que le suivi décentralisé a été proposé aux patients répondant bien au traitement, alors que ceux posant problème étaient suivis à l'hôpital de district. Le message important reste néanmoins qu'un suivi décentralisé est possible, et qu'il permet de désengorger les

hôpitaux de district submergés par l'afflux de nouveaux patients.

L'observance du traitement est un des enjeux majeurs de la prise en charge des patients infectés par le VIH. Une mauvaise observance est en effet le déterminant principal de l'apparition des résistances aux antirétroviraux. Au point que certains en font le critère principal de suivi des patients, préférant un suivi basé sur l'observance plutôt que des critères biologiques type CD4 ou charge virale inaccessibles dans la plupart des centres de santé des pays en développement¹. Les résultats présentés dans cette étude sont à cet égard rassurants, 92 % des patients étant considérés comme très observants sur la base d'un critère composite. Ces chiffres n'ont rien à envier à ceux observés dans les pays industrialisés.

Prise en charge simplifiée

En conclusion, cet article est important car il démontre la faisabilité à court terme des programmes de mise à disposition des antirétroviraux, y compris dans les zones reculées d'Afrique. L'implication des ONG dans le démarrage de ces projets est essentiel : les gouvernements locaux ne peuvent y arriver seuls. Pour ces régions très démunies, la prise en charge pourrait être simplifiée à l'extrême, avec initiation du traitement sur des critères cliniques seuls (stade 3 et 4 la classification de l'OMS), l'utilisation de traitements de première ligne en association fixe type Triomune®, et un investissement important des équipes de soin pour assurer une bonne observance du traitement. Le suivi régulier pourrait être assuré par le personnel infirmier, le recours au médecin ne se faisant qu'en cas de problèmes.

Ces bons résultats ne doivent pas pour autant cacher les défis majeurs qui se profilent, autant au plan logistique (maintien des stocks de médicaments, production de génériques pour les deuxièmes lignes de traitement), que de la prise en charge clinique des patients (identification des patients en échec de traitement, premières lignes pour les non naïfs). Ces efforts doivent être poursuivis, car il est clair qu'une politique globale de lutte contre le sida ne peut dissocier prévention et traitement. -

Arnaud Fontanet

2 - The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration and ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups « Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy : comparison between low-income and high-income countries » *Lancet* 2006, 367, 817-24. Sur ART-LINC, voir *Transcriptases* n°123

3 - Egger M, May M, Chêne G, et al. « Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies » *Lancet*, 2002, 360, 119-29

VIH – LIPODYSTROPHIE

Hormone de croissance et lipodystrophie



Growth hormone secretion among VIH infected patients: effect of gender, race and fat distribution
Koutkia P., Eaton K., You S.M., Breu J., Grinspoon S.
AIDS, 2006, 20, 855-862

1 - Koutkia P, Canavan B, Breu J, Grinspoon S
« Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone-arginine testing in human immunodeficiency virus lipodystrophy »
J Clin Endocrinol Metab., 2005, 90, 32-38

2 - Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Neubauer G, Gertner J, Grinspoon S
« Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy »
J Clin Endocrinol Metab., 2001, 86, 504-510

A l'heure où l'on s'intéresse à l'utilisation éventuelle de petites doses d'hormones de croissance dans le syndrome lipodystrophique des patients infectés par le VIH, l'identification précise des patients qui présentent un réel déficit de cette hormone permettrait de mieux cibler les thérapeutiques.

L'hormone de croissance humaine (GH) est sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse de façon pulsatile et majoritairement nocturne. Son effet majeur concerne la croissance staturale dans l'enfance mais elle possède aussi des fonctions métaboliques importantes. La plupart des effets de la GH sur la croissance sont médiés par l'IGF-I (*insulin-like growth factor-1*, aussi appelée somatomédine C), dont la GH stimule l'expression hépatique. La GH exerce aussi des effets directs sur le tissu adipeux: elle favorise la mobilisation des lipides (action lipolytique) et inhibe l'utili-

Corinne Vigouroux
Inserm U680
Université Pierre et Marie Curie (Paris)
Martine Caron
Service de Biochimie et Hormonologie
Hôpital Tenon (Paris)

sation du glucose par le foie et le muscle, s'opposant ainsi aux effets de l'insuline. La régulation de sécrétion de la GH est complexe. Les hormones hypothalamiques GHRH (*growth hormone releasing hormone*) et GHRIH (*growth hormone release inhibiting hormone* ou somatostatine) contrôlent respectivement positivement et négativement la sécrétion de GH. De très nombreux neurotransmetteurs, neuropeptides, hormones, mais aussi l'alimentation et l'exercice physique sont impliqués dans la régulation de la sécrétion de GH, en agissant aux niveaux hypophysaire et/ou hypothalamique. Cette étude de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) chez les patients infectés par le VIH fait partie d'une série de travaux du groupe américain de S. Grinspoon^{1,2} qui s'intéresse aussi aux traitements par la GH ou les secrétagogues de GH.

Indications / VIH

Dans l'infection par le VIH, le traitement par la GH a été proposé en premier lieu pour traiter la cachexie et aider à la reconstitution immunitaire. Une nouvelle indication potentielle de la GH est apparue avec le développement des syndromes lipodystrophiques sous trithérapie. En effet, dans la population générale, le rétablissement des concentrations physiologiques de GH grâce au traitement substitutif des patients déficients permet de réduire l'adiposité tronculaire et viscérale. De plus, l'association entre déficit en GH et accumulation du tissu adipeux viscéral est clairement établie chez les patients non infectés par le VIH. L'administration de GH chez des patients VIH+ lipodystrophiques a été évaluée dans plusieurs études. Si la GH a effectivement montré son efficacité à réduire la quantité de graisse viscérale et à augmenter la masse maigre dans cette indication, plusieurs patients ont détérioré leur tolérance au glucose, et un cas d'apparition de plusieurs tumeurs digestives positives pour le récepteur de la GH a été rapporté³. Aucune étude n'a pu montrer d'amélioration du risque cardio-vasculaire sous GH chez les patients infectés par le VIH.

C'est pourquoi les études actuelles s'intéressent à l'utilisation éventuelle de petites doses de GH, ou de GHRH, dans le syndrome lipodystrophique des patients infectés par le VIH. De plus, l'identification précise des patients qui présentent un réel déficit en GH permettrait de mieux cibler les thérapeutiques.

Lipodystrophies

Les patients étudiés ont été recrutés pour participer à un protocole de traitement par la GH à petites doses. Les résultats présentés dans cet article sont donc issus du dépistage préthérapeutique des patients. Il s'agit de 139 hommes et de 25 femmes infectés par le VIH, sous un traitement antiviral stable depuis au moins 3 mois, tous atteints de syndrome lipodystrophique défini par l'association d'un rapport taille sur hanche supérieur à 0,90 (répartition androïde des graisses) et d'une lipodystrophie clinique, caractérisée par une lipohypertrophie (accumulation de tissu adipeux au niveau cervico-facial ou thoraco-abdo-

minal) et/ou une lipoatrophie (au niveau des membres inférieurs ou supérieurs, ou du visage). Les sujets maigres (indice de masse corporelle (BMI) < 20 kg/m²), diabétiques, anémiques, ou traités par GH, GHRH, glucocorticoïdes, oestrogènes ou progestatifs étaient exclus de l'étude. 25 hommes et 26 femmes, sans antécédent pathologique, d'âge et d'indice de masse corporelle similaires, constituaient le groupe témoin.

La sécrétion de GH est évaluée par deux tests : le dosage de l'IGF1 et un test dynamique, qui consiste à mesurer séquentiellement la GH dans les deux heures suivant une injection intraveineuse d'un bolus de GHRH et d'arginine (un acide aminé inhibiteur de la somatostatine). Le pic maximum de GH au cours du test, ainsi que l'aire sous la courbe de GH sont mesurés. Les résultats sont analysés en fonction du sexe et de l'origine ethnique des patients, de leur statut virologique et immunitaire (charge virale, taux de CD4), des mesures anthropométriques (tour de taille et de hanche), ainsi que du traitement antirétroviral utilisé et de la régularité des cycles menstruels chez les femmes.

Les objectifs de l'étude sont de déterminer quelles sont les différences de sécrétion de GH selon le sexe et l'origine ethnique des patients infectés par le VIH ; d'établir s'il existe une valeur limite optimale de réponse au test GHRH/arginine qui permet d'identifier un déficit de la sécrétion de GH chez les patients lipodystrophiques infectés par le VIH ; et d'étudier comment la redistribution des graisses elle-même influence la sécrétion de GH.

Les résultats obtenus montrent tout d'abord que les patients infectés par le VIH étudiés ici, du fait du biais du recrutement, ont comme attendu une différence importante de répartition des graisses par rapport au groupe témoin non infecté. Leur rapport taille/hanche est en effet significativement plus élevé (en moyenne 0,99 *versus* 0,91 chez les hommes, $p < 0,0001$, et 0,94 *versus* 0,85 chez les femmes, $p = 0,0001$). Néanmoins, l'absence de différence significative entre le tour de taille dans les deux groupes fait suggérer aux auteurs que l'augmentation du ratio taille/hanche des patients infectés par le VIH provient essentiellement d'une lipoatrophie au niveau des hanches.

3 - Pantanowitz L, Garcia-Caballero T, Dezube BJ « Growth hormone receptor (GH)-expressing carcinoïd tumors after recombinant human GH therapy for human immunodeficiency virus-related lipodystrophy » Clin Infect Dis., 2003, 36, 370-372

Notes de lecture

Genre

Au sein du groupe des patients infectés par le VIH, la comparaison entre les hommes et les femmes ne montre pas de différence significative de l'âge (43,8 et 43,6 ans en moyenne, respectivement), de l'indice de masse corporelle (26,3 *versus* 27,5 kg/m²), ni de l'état immunovirologique ou de l'utilisation des inhibiteurs de protéase (51 % *versus* 57 % des patients) et des inhibiteurs de la transcriptase inverse (91 % *versus* 83 %) ; le rapport taille/hanche est comme attendu significativement supérieur chez les hommes.

▴ Selon les auteurs, les femmes infectées par le VIH ont un potentiel sécrétoire de GH supérieur à celui des hommes. En effet, à la fois leur pic de GH et l'aire sous la courbe de GH sous GHRH sont significativement supérieurs (36,4 *versus* 18,9 ng/ml, $p = 0,003$, et 2 679 *versus* 1 284 mg/dl/min, $p < 0,0001$, en moyenne, respectivement). Néanmoins, chez ces patients lipodystrophiques infectés par le VIH, l'IGF1 circulante est plus faible chez les femmes que chez les hommes (356 *versus* 265 ng/ml en moyenne). Les auteurs expliquent ces différences par les plus forts taux d'oestrogènes circulants chez les femmes, qui pourraient à la fois inhiber la sécrétion d'IGF-1 et augmenter celle de la GH par rétrocontrôle. Néanmoins, les auteurs ne montrent pas de différence de sécrétion de GH en fonction de la régularité ou non des cycles menstruels. Une autre explication pourrait être l'augmentation du taux de SHBG (*sex hormone binding globulin*) chez la femme, qui est inversement corrélé avec l'axe GH/IGF1 chez les sujets déficitaires en GH et les sujets âgés. Chez les hommes la testostérone pourrait aussi expliquer les différences de réponse selon le sexe.

Ethnie

Les auteurs suggèrent aussi qu'il existe une différence de sécrétion de GH selon l'ethnicité chez les patients infectés par le VIH. Néanmoins, la seule différence significative obtenue porte sur l'aire sous courbe de GH sous GHRH chez les hommes infectés par le VIH, réduite chez les hommes caucasiens comparés aux non-caucasiens. Des données déjà publiées suggéraient aussi une plus forte

sécrétion de GH dans la population noire, peut-être en rapport avec une différence de sécrétion des oestrogènes. Chez les femmes caucasiennes ou non, les profils de sécrétion de GH ne sont pas significativement différents mais le nombre de patientes étudiées reste faible (25 infectées par le VIH dont 12 caucasiennes). Enfin, aucune différence du taux d'IGF1 circulante n'a été mise en évidence selon l'origine ethnique des patients.

Déficit en GH

Un déficit partiel en GH atteindrait 37 % des hommes VIH+ lipodystrophiques.

Le diagnostic précis du déficit en GH est difficile. En effet, le dosage ponctuel de GH n'est pas fiable en raison du caractère pulsatile de sa sécrétion. De nombreux tests diagnostiques basés sur la stimulation de la sécrétion de GH sont disponibles, l'hypoglycémie insulémique et le test au GHRH étant parmi les plus pratiqués. Plusieurs tests concordants sont nécessaires pour affirmer un déficit en GH. Les valeurs normales de sécrétion de GH en réponse au test GHRH/arginine restent controversées. Dans cette étude, la valeur seuil de 7,5 ng/ml permet de séparer de façon optimale les groupes des hommes infectés ou non par le VIH : 37 % des hommes lipodystrophiques infectés par le VIH ont un pic de GH sous GHRH inférieur à ce seuil, contre 8 % des hommes non infectés ($p = 0,004$). En revanche, le dosage d'IGF1 est discordant, puisque les hommes infectés ont un taux significativement supérieur à celui des hommes témoins (356 *versus* 277 ng/ml en moyenne). Ce résultat, qui n'avait pas été mis en évidence dans une autre étude similaire des mêmes auteurs¹, est d'interprétation difficile. Aucune différence significative, aussi bien sur les dosages de GH que sur ceux d'IGF1, n'a pu être mis en évidence entre les femmes infectées ou non. Enfin, confirmant les analyses précédentes, significativement moins de femmes infectées par le VIH ont un test au GHRH négatif (environ 15 %) par rapport aux hommes infectés.

Corrélations

Le rapport taille/hanche et l'âge sont les index les mieux corrélés au pic de GH sous GHRH chez

les hommes VIH+ lipodystrophiques, selon les analyses de régression multiple réalisées par les auteurs. En analyse univariée, l'âge chez les hommes, ainsi que l'index de masse corporelle, le tour de taille, et le rapport taille/hanche dans les deux sexes sont négativement corrélés au pic de GH sous GHRH chez les patients VIH+. Le tour de taille n'étant pas significativement différent chez les hommes infectés ou non par le VIH, les auteurs suggèrent que c'est la redistribution relative du tissu adipeux, plutôt que la quantité de graisse viscérale elle-même, qui serait associée au déficit relatif en GH. Cette notion, qui n'a jamais été évoquée dans la population générale, mériterait d'être confirmée.

Enfin, la sécrétion de GH ne semble pas être influencée par le type du traitement antirétroviral. Malgré l'implication des traitements antirétroviraux dans la lipodystrophie et les troubles métaboliques, les auteurs ne montrent pas de différence dans la réponse de la GH au GHRH selon les diverses médications, chez les femmes comme chez les hommes.

En conclusion, les auteurs montrent que les hommes VIH+ lipodystrophiques ont un risque accru de présenter une diminution de leur sécrétion de GH en réponse à la GHRH par rapport aux hommes non infectés. Leur potentiel de sécrétion de GH varie aussi en fonction de l'origine ethnique, de l'âge, et de la répartition de la masse grasse. Ces résultats sont en accord avec la corrélation négative entre déficience en GH et adiposité viscérale dans la population générale, mais la discordance des taux d'IGF1 dans cette étude reste mal comprise. La question reste de savoir si une normalisation de la répartition du tissu adipeux (du central vers le périphérique) chez les patients VIH lipodystrophiques serait capable de normaliser leur sécrétion de GH. - **Corinne Vigouroux,**

Martine Caron

VIH - VHB

L'adjuvant CPG 7909 **améliore** l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH

9

*Stanislas Pol
Unité d'hépatologie
Hôpital Necker (Paris)*



CPG 7909 adjuvant
improves hepatitis B
virus vaccine
seroprotection
in antiretroviral-treated
HIV-infected adults

Cooper C.L., David H.L.,
Angel J.B., Morris M.L.,
Elfer S.M., Seguin I.,
Krieg A.M., Cameron D.W.
AIDS, 2005, 19,
1473-1479

Une équipe nord-américaine a évalué l'efficacité du CPG 7909 comme adjuvant du vaccin Engerix B chez des sujets infectés par le VIH sous traitement antirétroviral n'ayant pas répondu à une vaccination antérieure.

L'étude parue dans AIDS évalue l'efficacité d'un oligo-déoxy-nucléotide de synthèse, le CPG 7909, contenant des motifs immuno-stimulants CPG, comme adjuvant du vaccin Engerix B. Un essai contrôlé, randomisé en double aveugle a été mené pour en déterminer la tolérance et l'immunogénicité chez des sujets infectés par le VIH sous traitement antirétroviral efficace, et dont la moitié n'avait pas répondu à une vaccination antérieure.

Les sujets ont reçu une vaccination à 0, 1 et 2 mois avec une double dose d'Engérix B (soit un total, à chaque injection, de 40 µg d'antigène HBs adsorbés sur de l'hydroxyde d'alu-

mine) en association ou non avec 1 mg de CPG 7909. Les sujets immunisés (anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) ont reçu le CPG 7909 seul ou du chlorure de sodium. La tolérance, les titres d'anti-HBs et les réponses prolifératives lymphocytaires spécifiques de l'antigène HBs ont été évalués sur une période de 12 mois.

La vaccination avec l'Engérix B associée ou non à l'immuno-stimulant, était bien tolérée sur un plan local et général. La viro-suppression VIH et le taux de CD4 étaient maintenus. Les anticorps anti-HBs étaient significativement supérieurs chez les vaccinés recevant le CPG 7909 après la seconde dose; l'immunogénicité (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) à 6 et 8 semaines et à 12 mois était significativement plus élevée chez les sujets recevant le CPG 7909 (89, 89 et 100 % respectivement) que chez les sujets contrôles

(53, 42 et 63 %). Les réponses prolifératives lymphocytaires spécifiques étaient significativement supérieures jusqu'à 12 mois après la vaccination chez les sujets ayant reçu l'immunostimulant.

Ainsi, chez les patients infectés par le VIH, l'addition du CPG 7909 à la vaccination anti-VHB permet d'obtenir une séro-protection anti-VHB plus élevée et plus prolongée. L'immunostimulant augmente les réponses spécifiques anti-VHB au vaccin. Ces résultats confirment le rôle potentiel adjuvant du CPG 7909 dans les populations peu répondeuses au vaccin, incluant les patients vivant avec le VIH.

Effets indésirables

Les adjuvants augmentent les réponses immunes antigène spécifique par l'amélioration de la localisation physique et de la présentation de l'antigène et par l'induction des réponses immunes inflammatoires et innées. Les oligodéoxy-nucléotides synthétiques contenant des motifs CPG sont des stimulants puissants des réponses immunes innées qui agissent comme agonistes du récepteur immun *toll-like receptor* 9 (TLR 9) ; ils stimulent de façon puissante les réponses immunes TH1 quand ils sont administrés avec un nombre important d'antigènes incluant l'antigène HBs chez la souris ou chez le primate. L'efficacité pré-clinique des oligonucleotides CPG dans les situations d'immunosuppression a été démontrée dans le modèle de l'infection par le SIV chez le macaque rhésus. Cette étude randomisée a concerné 38 sujets non immuns pour le VHB (19 séronégatifs non vaccinés et 19 non répondeurs au vaccin) et 20 sujets immuns (anti-HBs \geq 10 mUI/ml) ayant reçu au moins 1 injection dans l'étude. Tous les patients, sauf un, ont terminé l'étude qui n'a pas identifié de problème de tolérance hormis les classiques douleurs au point d'injection et syndromes pseudo-grippaux associés à la vaccination, majorés par l'adjuvant CPG 7909. Trois événements indésirables sérieux sont survenus : un angor deux mois après, une inflammation pelvienne 16 jours après l'association vaccin-CPG 7909, et une thrombose portale avec bactériémie 7 mois après une vaccination seule. Il est difficile de rapporter ces événements indésirables au schéma thérapeutique.

VIH

Il n'y a pas eu de signe suggérant l'induction d'une auto-immunité. Sur le plan immunologique, il n'y a pas eu de variation significative de la charge virale VIH ou du niveau de CD4. Chez le patient infecté par le VIH, l'une des inquiétudes de l'utilisation des oligonucleotides CPG était une modification de l'histoire naturelle VIH. Plusieurs études ont montré que la stimulation du TLR 9 par des oligonucleotides CPG pouvait activer la transcription du LTR VIH, entraînant une augmentation de la réplication VIH, *in vitro* chez les souris transgéniques, et apparemment *in vivo* chez l'homme. Ceci faisait craindre des dangers potentiels du TLR 9 *in vivo* chez l'homme. Dans cette étude, chez les patients bien contrôlés par une multithérapie anti-rétrovirale. Les CD4 ont néanmoins diminué de façon provisoire. Les auteurs concluent que la stimulation *in vivo* du TLR 9 avec des faibles doses de CPG 7909 n'induit pas d'augmentation de la virémie VIH en présence de traitement antirétroviral.

Immunogénicité vaccinale

L'amélioration de l'immunogénicité vaccinale par le CPG 7909 est attestée par la présence et la persistance jusqu'à 48 semaines chez tous les sujets vaccinés, d'anticorps anti-HBs (contre 89 % chez les vaccinés seuls) avec des titres significativement supérieurs au-delà de la 2^e semaine suivant la 3^e injection. Chez les sujets immuns, le CPG 7909 ne modifiait pas significativement le titre d'anti-HBs qui est resté stable. A noter qu'une diminution transitoire du taux total de lymphocytes et de CD4 le jour suivant la première, la deuxième et la troisième injection d'Engérix B en association avec le CPG 7909 a été notée, sans retentissement cliniquement significatif et avec un retour aux valeurs de base. Les réponses prolifératives lymphocytaires *ex vivo* à l'antigène HBs étaient significativement plus élevées dans le cadre d'une association de la vaccination au CPG 7909 à 4, 8, 12, 24 et 48 semaines.

Ce travail confirme la tolérance satisfaisante comme adjuvant vaccinal du CPG 7909 chez des sujets infectés par le VIH et contrôlés par

Chez les patients infectés par le VIH, l'addition du CPG 7909 à la vaccination anti-VHB permet d'obtenir une séro-protection anti-VHB plus élevée et plus prolongée

une multithérapie antirétrovirale, comme cela avait été précédemment rapporté chez des volontaires adultes sains en association avec l'Engérix B. L'immunogénéicité accrue de la vaccination antivirale B en association au CPG 7909 est un indiscutable bénéfice pour les patients infectés par le VIH. En effet, même si le renforcement des doses vaccinales a permis d'améliorer l'immunogénéicité des vaccins, des patients non répondeurs ou faibles répondeurs persistent, et l'infection par le VIH risque d'entraîner une décroissance plus rapide des anticorps anti-HBs. Etant donné la fréquence de l'infection virale B dans la population infectée par le VIH en France (7 %), et la diminution des mesures préventives de transmission virale (VIH, VHB ou du VHC) dans la population infectée par le VIH, un tel avantage fait peu de doute – d'autant que la cirrhose virale B est plus rapidement compliquée dans le cadre de la coinfection VIH que dans le cadre de la mono-infection.

En résumé, le CPG 7909, oligo-nucléotide synthétique, améliore l'immunogénéicité du vac-

cin contre l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH, traités par antirétroviraux. On pourrait discuter son utilisation dans les stratégies vaccinales qu'il faut impérativement renforcer dans le cadre de l'infection VIH, chez les patients

naïfs d'exposition au virus de l'hépatite B mais aussi chez les non répondeurs à une vaccination antérieure. Ces immuno-stimulants constituent aussi un adjuvant intéressant pour les vaccinations dans les populations faibles ou non répondeuses représentant 10 à 15 % de la population générale, et pourraient constituer une aide supplémentaire dans les démarches de vaccinothérapie utilisant des vaccins protéiques ou des vaccins ADN. - Stanislas Pol

La stimulation in vivo du TLR 9 avec de faibles doses de CPG 7909 n'induit pas d'augmentation de la virémie VIH en présence de traitement antirétroviral

Le 3TC fait de la résistance

Vincent Thibault
Laboratoire de Virologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

On sait que les mécanismes de résistance du VHB à la lamivudine sont inéluctables avec le temps. Ce qu'apporte une étude publiée dans *AIDS*, c'est le décryptage des facteurs associés à cette résistance.

Le développement de la résistance du VHB à la lamivudine chez les patients coinfectés par le VIH et le VHB et traités par cette molécule semble inéluctable. Même si la sélection de souches de VHB résistantes intervient beaucoup plus lentement que pour le VIH, l'incidence annuelle de la résistance à la lamivudine du VHB a été évaluée à plus de 20 % dans cette population. Cependant, les facteurs qui influencent la sélection de mutants d'échappement au traitement sont mal connus. Cette étude rétrospective sur une cohorte multicentrique de 81 patients apporte quelques éléments de réponse.

Trois cohortes

Les méthodes utilisées sont assez classiques et consistent en une étude transversale sur trois cohortes de patients coinfectés VIH-VHB et trai-

tés par lamivudine. Outre les renseignements épidémiologiques, l'analyse porte sur les différents marqueurs de suivi de l'infection VIH (CD4, charge virale...) et VHB (transaminases, Ag HBe, charge virale...).

Les patients ont été regroupés en fonction de l'absence (n = 28) ou de l'existence (n = 53) de réplication du VHB sous lamivudine ; dans ce dernier cas ils ont été regroupés selon le type de mutations de résistance retrouvé (absence (n = 14), 1 à 2 (n = 30) ou 3 (n = 9) mutations). Les facteurs qui influençaient l'existence d'une charge virale VHB ont été étudiés. Dans ce travail, l'analyse des marqueurs prédictifs de résistance est limitée par le nombre relativement peu élevé de patients et les facteurs confondants de l'infection VIH et VHB. Ainsi, les facteurs statistiquement liés à l'existence d'une réplication virale VHB sont : le nadir du compte de CD4, plus faible chez les patients virémiques pour le VHB ; la charge virale VIH, plus élevée s'il existe une réplication du VHB ; le taux de transami-



Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy
Matthews G.V., Bartholomeusz A., Locarnini S., Ayres A., Sasaduesz J., Seaberg E., Cooper D.A., Lewin S., Dore G.J., Thio C.L.
AIDS, 2006, 20, 863-70

nases, supérieur si le VHB réplique ; et la présence d'un Ag HBe, marqueur sérologique souvent associé à une réplication virale.

▮ L'hypothèse évoquée pour expliquer l'association entre le nadir de CD4 et la détection d'une réplication du VHB est une déficience relative de l'immunité cellulaire, dont le rôle important a en effet été démontré pour le contrôle de la réplication virale VHB sous traitement par lamivudine. Cependant, et les auteurs évoquent également certaines de ces possibilités, un individu présentant un faible taux de CD4 présentera le plus souvent une réplication virale du VHB plus élevée et très certainement un Ag HBe circulant, du fait d'une moindre pression immunitaire sur le virus. Ainsi, l'importance du nadir de CD4 plus bas dans le groupe de patients virémiques pour le VHB pourrait simplement être le reflet de patients chez qui le traitement par la lamivudine a été initié alors qu'ils avaient une charge virale VHB plus élevée – et, par conséquent, le plus souvent un Ag HBe. Chez de tels patients, la baisse de réplication virale VHB sous lamivudine est moindre, ce qui favorise la sélection de variants résistants.

Mutations

L'étude des mutations de résistance est intéressante à plus d'un titre et renforce les données déjà retrouvées dans des études plus modestes.

Tout d'abord, la prévalence des mutations de résistance à la lamivudine est importante : elle atteint plus de 90 % au-delà de 4 ans. Ainsi, tout traitement par la lamivudine d'un patient coinfecté est voué à la sélection d'une souche résistante à la lamivudine. Par conséquent, et surtout s'il existe des lésions histologiques hépatiques importantes, il vaut mieux éviter un traitement antirétroviral ne contenant que la lamivudine comme molécule efficace sur le VHB, et préférer une association avec le ténofovir.

▮ Une donnée également importante, et qui n'est pas spécialement développée par les auteurs, est le taux de 26 % des individus pour lesquels une réplication virale est détectée sans mutation de résistance. En d'autres termes, cela traduit probablement le fait que plus d'un quart des patients n'est pas compliant à sa

prescription. Cette constatation biaise très certainement l'analyse globale de l'étude, sans que l'on puisse vraiment apprécier dans quelle mesure. Il est en effet évident que les patients qui ne prennent pas ou incorrectement leur traitement ont un risque plus important de voir leurs CD4 baisser et leurs charges virales VHB et VIH augmenter, d'où l'influence possible du nadir de CD4 sur le risque d'échapper à la lamivudine. De plus, le fait que les mutations de résistance soient retrouvées plus fréquemment chez des patients ayant un taux de CD4 élevé ne traduit peut-être que la mauvaise compliance au traitement.

▮ Les mutations retrouvées chez les patient présentant une réplication virale du VHB sont celles classiquement associées à la résistance à la lamivudine (rtV173L ; rtL180M ; rtM204V/I) avec quelques exceptions (rtL229M/V ; rtS135Y) dont le rôle dans la résistance à la lamivudine n'est pas connu à l'heure actuelle. On peut émettre l'hypothèse qu'il s'agit de mutations compensatoires supplémentaires qui permettent au virus résistant, et par conséquent « amoindri » d'améliorer sa capacité répliquative. On notera dans cette étude que le pourcentage relatif de virus mono- (rtM204I), bi- (rtL180M+M204V/I) ou tri- (rtV173L+L180M+M204V) mutés, n'évolue que très peu au fil du temps alors que certains travaux de suivi longitudinal indiquent une sélection successive des différents profils de résistance. D'autres facteurs tel que le génotype viral pourrait expliquer la sélection de certains profils de résistance. Ainsi, la triple mutation serait plus souvent retrouvée pour les génotypes autres que A, mais ceci reste à confirmer.

Génotypage

La découverte de mutations qui pourraient interférer avec le traitement par des molécules de seconde ligne telles que l'entécavir ou l'adéfovir n'est pas anecdotique, et pourrait justifier ultérieurement le génotypage des patients présentant une résistance à la lamivudine avant l'introduction d'un autre traitement. Alors que la combinaison des mutations conférant la résistance à l'entécavir (rtT184G et rtS202I ou rtI169T et rtM250V) n'a pas été retrouvée, la détection de mutations isolées sur chacun des codons peut laisser présager une sélection plus

rapide de résistance à ce composé lors de son introduction. Il est par ailleurs possible que la mutation détectée chez 3 sujets en position rt184 soit également une position compensatoire de résistance à la lamivudine comme la rtV173L. En ce qui concerne les mutations de résistance à l'adéfovir, les classiques rtA181V/T et rtN236T n'étaient pas présentes, et un patient présente un changement rtQ215S dont l'implication dans la résistance n'est pas totalement prouvée. On retiendra cependant que l'addition d'un nouvel antiviral est de loin la solution la plus préférable lors du développement de la résistance, par rapport au remplacement de la lamivudine par un autre traitement. Cette dernière attitude se traduit par une sélection beaucoup plus rapide et fréquente de résistance à la seconde ligne de traitement.

Et la vaccination ?

L'organisation génomique du VHB est très différente de celle du VIH, en particulier par l'agencement des cadres ouverts de lecture qui se chevauchent. Ainsi, toute mutation dans une région codante peut avoir une répercussion sur une ou deux protéines. Par conséquent, la sélection d'une souche résistante présentant une mutation dans le gène codant la polymérase peut également posséder un Ag HBs modifié, car le gène muté sera traduit dans deux cadres de lecture différents. La plupart des mutations associées à la résistance n'ont qu'une faible influence sur la protéine « s » et son immunogénicité, car elles sont principalement localisées dans les régions codant les domaines B, C ou D de la polymérase, régions en aval de celle codant l'épitope majeur de l'Ag HBs.

▮ Ainsi, les auteurs rapportent l'existence des changements de résidus en positions sE164D et sI195M, sites classiquement modifiés sur les virus résistants à la lamivudine, et résultant de la sélection des mutations sur le gène de la polymérase. Ces changements de résidus liés à la résistance ont des répercussions sur la reconnaissance de l'Ag HBs par les anticorps anti-HBs – mais à un degré moindre que ce qui a été décrit avec le classique mutant sG145R d'échappement à la vaccination ou aux immunoglobulines anti-HBs (HBIG) ¹.

▮ A côté de ces mutations directement liées à la sélection de virus résistants, les auteurs rapportent des changements dans la région hydrophile majeure (MHR), dont on sait qu'ils peuvent influencer la réaction de neutralisation de l'Ag HBs par l'anticorps. Les conséquences de cette reconnaissance imparfaite entre l'Ag et l'anticorps sont la possibilité d'échappement à la vaccination ou aux HB Ig, et le risque d'absence de détection de l'Ag HBs par les trousse diagnostiques utilisées dans les laboratoires de virologie. La description de ces variants chez des porteurs chroniques n'est pas exceptionnelle et de nombreux travaux ont déjà rapporté l'existence de variants chez les porteurs chroniques du VHB. Cela traduit fidèlement la variabilité du VHB et sa circulation sous la forme d'une quasi-espèce, qui associe parfois les formes « sauvages » et variantes. On remarquera que dans l'étude de Matthews, aucune souche ne porte le changement sG145R d'échappement à la vaccination.

▮ Sur la question du risque d'échappement à la vaccination, et la transmission possible de ce type de souche, il n'y a pas lieu de s'inquiéter outre mesure, mais plutôt de rester vigilant à ce phénomène théoriquement possible. En effet, le séquençage de plus en plus fréquent des souches de VHB conduit à identifier des variants qui ne sont probablement pas les conséquences d'une émergence nouvelle, mais plutôt d'un intérêt plus important des chercheurs à cette problématique. La protection conférée par la vaccination met en jeu non seulement la réponse humorale mais également la réponse cellulaire. La conséquence d'une infection par un virus variant HBs, qui échapperait aux anticorps vaccinaux, serait probablement jugulée par les réponses immunes cellulaires avec une absence d'évolution vers la chronicité. De plus, la nature polyclonale de la réponse humorale induite par l'Ag HBs vaccinal ne serait pas totalement inefficace contre un virus porteur d'un changement d'un acide aminé ².

En conclusion, les auteurs sont très honnêtes sur les limites de leur étude et indiquent clairement que sa nature transversale et rétrospective n'est pas idéale pour apprécier l'évolution des mutations de résistance au cours du temps,

1 - Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, et al. « Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy » *Virology*, 2002, 293, 305-13

2 - Ogata, N, Cote PJ, Zanetti AR, et al. « Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus » *Hepatology* 1999, 30, 779-86

que l'absence de données avant la mise sous traitement limite la possibilité d'analyser complètement les informations, et enfin que l'absence de renseignements sur la compliance peut considérablement biaiser ce travail. La porte est donc ouverte pour des travaux collaboratifs prospectifs sur la résistance du VHB dans le cadre de la coinfection VIH ! - **Vincent**

Thibault

Points clés

Le traitement par la lamivudine des patients coinfectés VIH-VHB induit inexorablement la sélection de VHB résistant à cette molécule.

La reprise d'une réplication virale VHB sous traitement par la lamivudine intervient plus fréquemment chez les patients ayant eu un nadir de CD4 plus faible, et la détection de mutation de résistance est plus fréquente chez les patients ayant un taux de CD4 plus élevée. Ces données pourraient cependant être considérablement biaisées par la non compliance de la population étudiée.

La sélection de mutations conférant la résistance à la lamivudine induit des changements de la séquence de l'Ag HBs, qui peuvent avoir des répercussions sur l'immunogénicité de cette protéine. Même si le risque théorique d'un échappement de ces variants aux anticorps induits par la vaccination existe, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée qui permette de confirmer cette hypothèse.

La présence de variants de l'Ag HBs chez les porteurs chroniques du VHB est un phénomène naturel et n'est habituellement pas associée à un échappement à la vaccination. La vaccination demeure actuellement la meilleure stratégie pour se protéger de l'infection par le VHB.

Fibrose hépatique et modèle de Markov

Sylvie Deuffic-Burban
CRESGE-LEM
CNRS UMR 8179 (Lille)

On sait combien la fibrose hépatique progresse plus vite chez les patients coinfectés VIH-VHC. Reste à en évaluer la vitesse de progression. Un travail intéressant sur 987 biopsies avec un modèle statistique de Markov donne des informations sur les facteurs influençant cette progression.

Les objectifs de cet article sont d'estimer les taux de progression de la fibrose C jusqu'à la cirrhose à partir des données de biopsies issues de cohortes hétérogènes et de démontrer que la nature de la cohorte peut influencer les estimations des taux de progression. Un modèle de Markov à covariables a été développé à partir des données de biopsie de 987 patients. Après ajustement, les taux de progression estimés diffèrent d'une cohorte à une autre : la probabilité à 20 ans de progression vers la cirrhose est de 12 % dans une cohorte hospitalière, 6 % dans une cohorte post transfusionnelle de registre national et 23 % dans une cohorte recrutée dans un centre

spécialisé. Ce travail conclue que la méthode de recrutement a une influence considérable sur la valeur estimée des taux de progression.

Approche multi-états

La connaissance de la progression de l'infection par le VHC est nécessaire pour déterminer les besoins en termes de ressources, pour alimenter les analyses coût-efficacité des traitements et aussi pour prédire le pronostic vital d'un individu. Les estimations disponibles sont issues de cohortes observationnelles, souvent très hétérogènes : cohortes post-transfusionnelles, cohortes de donneurs de sang contaminés par le VHC, études cliniques identifiant les patients suivis à l'hôpital, ou cohortes de population. Les biais de recrutement sont le souci principal pour estimer la progression de l'infection par le VHC, sachant que cette progression est lente et souvent asymptomatique. Elle est estimée habituellement au niveau individuel en divisant le changement entre 2 scores



Estimated progression rates in three United Kingdom hepatitis C cohorts differed according to method of recruitment
Sweeting M.J.,
De Andelis D., Neal K.R.,
Ramsay M.E., Irving W.L.,
Wright M., Brandt L.,
Harris H.E.,
TRENT HCV Study Group,
HCV National Register
Steering Group
Journal of Clinical
Epidemiology, 2006,
59, 144-152

1 - Poynard T, Bedossa P, Opolon P, OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, DOSVIRC groups
« Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C »
Lancet, 1997, 349, 825-832.

2 - Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron A-J
« Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model »
J Viral Hepatitis, 2002, 9, 114-122

3 - Yi Q, Wang PP, Krahn M
« Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection »
J Viral Hepat, 2004, 11, 166-74

consécutifs de fibrose par le délai entre ces 2 observations (méthode directe) ou en divisant le score de fibrose actuel par la durée de l'infection (méthode indirecte)¹. Cette approche suppose que le patient est entré dans le stade de fibrose au moment de l'observation et que le taux de progression est constant dans le temps.

Une alternative est l'estimation de la progression par une analyse de survie, en calculant la fonction de « survie » ou encore la probabilité de l'événement étudié, mais elle se limite aux cas où les patients sont soumis à un seul risque d'événements (par exemple, la cirrhose), à partir d'un seul stade transitoire (par exemple, la fibrose F2). L'approche multi-états de Markov, appliquée dans cette étude, est particulièrement appropriée à l'étude de la progression de la fibrose C^{2,3}, puisqu'elle permet une représentation en succession de stades. Il est possible d'estimer la « survie » à partir de plusieurs stades transitoires (par exemple, F0, F1, F2...). D'autre part, elle permet de prendre en compte le caractère « censuré » des données : une biopsie quantifie le stade de gravité d'un patient à un moment donné, mais ne nous informe pas sur la durée déjà passée dans ce stade ; de même, deux observations nous informent si le patient a évolué, mais ne nous indiquent pas à quel moment s'est effectuée la transition.

Trois cohortes

Les données analysées sont issues de 3 cohortes du Royaume-Uni : le registre national de contaminations post-transfusionnelles (n = 247), une cohorte de patients contaminés par le VHC et suivis à l'hôpital dans la région du Trent (n = 398 dont 10 inclus également dans la cohorte du registre national), et une cohorte de patients suivis dans un centre spécialisé, l'hôpital St Mary de Londres (n = 373 dont 21 inclus également dans la cohorte du registre national). Les biopsies réalisées sur les 987 patients inclus ont été codées selon le score de fibrose d'Ishak HAI (F0 = absence de fibrose à F6 = cirrhose) et classées dans cette étude en 3 stades : stade 1 = F0-F2, stade 2 = F3-F5 et stade 3 = F6. Tous les patients sont classés en stade 1 à la date d'infection. Les données dis-

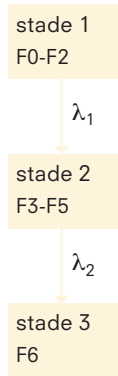
ponibles sont l'âge à l'infection (0-19, 20-29, ≥ 30 ans), la durée de l'infection (0-9, 10-19, ≥ 20 ans), l'âge à la biopsie (0-19, 20-29, 30-39, 40-49, ≥ 50 ans), le sexe, le génotype (1 vs non-1), l'origine ethnique, la consommation courante d'alcool (0, 1-19, 20-39, ≥ 40 unités par jour), la toxicomanie, la présence d'anticorps anti-VHB, et un score cumulé de tests mesurant la fonction hépatique (1 si 90 % des tests sont normaux, 0 sinon).

Modèle

L'approche multi-états dite de Markov repose sur la propriété suivante : la progression d'un individu d'un stade à un autre ne dépend que de son état présent et non pas de son histoire passée. Concrètement, cette propriété implique que la progression est sans mémoire. Prenons comme exemple un patient infecté en 1985, donc qui se trouve dans le stade 1 en 1985, qui a eu une biopsie en 1995 indiquant le stade 1, une biopsie en 1999 indiquant le stade 1, une biopsie en 2002 indiquant le stade 2, et une biopsie en 2006 indiquant le stade 2, alors la probabilité que ce patient soit dans le stade 3 en 2007 ne dépend que du fait qu'il était dans le stade 2 en 2006 et ne dépend pas de la progression passée jusqu'au stade 2. Cette hypothèse est acceptable et est admise communément. Par exemple, les estimations du taux de progression de la fibrose par la méthode directe ne tiennent pas compte du passé.

Les modèles de Markov sont homogènes dans le temps, s'ils ne dépendent pas du moment de la transition mais seulement de l'intervalle de temps entre 2 observations, ou dépendants du temps sinon. Par exemple un modèle dépendant du temps serait le cas où l'estimation de la progression porterait sur une période temps caractérisée par des nouveaux traitements, des interventions chirurgicales, etc. Les modèles de Markov sont irréversibles si le passage d'un stade au stade supérieur (du stade 1 au stade 2 par exemple) est possible alors que la transition inverse ne l'est pas (du stade 2 au stade 1), ou réversibles dans le cas contraire. Enfin, ils sont à temps discret ou à temps continu, c'est-à-dire que la durée passée dans un stade est une variable aléatoire distribuée selon une loi de Poisson ou une loi

exponentielle respectivement. L'analyse de Sweeting et al s'appuie sur un modèle de Markov homogène, à temps continu, et irréversible. Sa représentation graphique est la suivante :



où λ_1 et λ_2 sont les taux de progression de la fibrose entre les stades 1 et 2, et entre les stades 2 et 3 respectivement.

Analyse

Le modèle développé est adapté à chaque cohorte en ajustant sur les covariables identifiées comme étant significativement associées à la progression de la fibrose. Les covariables testées dans ce modèle sont définies plus haut : l'âge à l'infection, la durée de l'infection, l'âge à la biopsie, le sexe, le génotype, l'origine ethnique, la consommation courante d'alcool, la toxicomanie, la présence d'anticorps anti-VHB, et le score de fonction hépatique. Ces covariables sont introduites dans le modèle comme un facteur proportionnel des taux de progression de base, λ_1 et λ_2 .

$$\lambda_1(\lambda_1, \dots, \lambda_p) = \lambda_1 \exp(\lambda_1 X_1(t) + \dots + \lambda_p X_p(t))$$

$$\lambda_2(\lambda_1, \dots, \lambda_p) = \lambda_2 \exp(\lambda_1 X_1(t) + \dots + \lambda_p X_p(t))$$

Ce modèle suppose que les covariables ont le même effet sur les 2 transitions, car les auteurs précisent que la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour considérer des effets différents. En pratique, quand les données le permettent, il est intéressant de tester un effet différent des covariables selon la transition puis de vérifier que cet effet diffère bien statistiquement et que cette hypothèse améliore significativement l'ajustement du modèle aux données. Dans le cas contraire, il suffit de se ramener à un modèle plus simple où l'effet des covariables est identique sur chaque transition.

▮ Dans ce modèle, les probabilités de transition, P_{12} , P_{13} et P_{23} sur un intervalle de temps s'obtiennent facilement en fonction des taux de progression λ_1 et λ_2 . Chaque sujet va contribuer à la fonction de vraisemblance pour chaque transition observée. La fonction de vraisemblance est obtenue en multipliant toutes les contributions individuelles. Comme pour une analyse de régression classique, les covariables sont testées une à une dans le modèle et celles significativement associées à la progression de la fibrose selon le test du rapport de vraisemblance sont retenues pour l'analyse multivariée ($p < 5\%$).

Résultats

Les caractéristiques démographiques et épidémiologiques des patients issus de chaque cohorte sont présentées ainsi qu'une comparaison avec les sous groupes de patients sélectionnés pour cette analyse. Le temps à la 1^{re} biopsie est plus court dans la cohorte du registre national (7,6 ans) que dans les deux autres cohortes (16,6 ans et 16,3 ans). Parmi les patients de la cohorte hospitalière, 46 % ont eu plus d'une biopsie contre 13 % et 12 % dans les autres cohortes. Enfin, 28 % des patients de la cohorte hospitalière ont progressé contre 21 % dans la cohorte du registre national et 35 % dans la cohorte issue d'un centre spécialisé. Les covariables associées à la progression de la fibrose sont le type de cohorte (RR = 0,64 (IC95 % = 0,44-0,92) pour la cohorte du registre national ; RR = 1,39 (IC95 % = 1,10-1,74) pour la cohorte issue d'un centre spécialisé), l'âge à la biopsie (RR = 1,45 (IC95 % = 1,11-1,89) à 20-29 ans, RR = 1,87 (IC95 % = 1,30-2,70) à 30-39 ans, RR = 3,00 (IC95 % = 2,02-4,45) à 40-49 ans et RR = 6,82 (IC95 % = 4,65-10,00) à 50 ans et plus) et le sexe (RR = 1,43 (IC95 % = 1,14-1,81) pour les hommes).

▮ Ces estimations signifient par exemple que la cohorte issue d'un centre spécialisé a un taux de progression de la fibrose supérieur de 39 % de celui de la cohorte hospitalière, après ajustement sur l'âge à la biopsie et le sexe, ou encore que les hommes ont un risque plus élevé que les femmes de 43 %, après ajustement sur la cohorte et l'âge à la biopsie. Ainsi, si on considère un groupe de patients infectés en

moyenne à 25 ans, avec 60 % d'hommes et 25 % ayant un score de fonction hépatique normale, les taux de progression du stade 1 au stade 3 sont estimés à 12 % dans la cohorte hospitalière (IC95 % = 6–22), 6 % dans la cohorte du registre national (IC95 % = 3–13) et 23 % dans la cohorte issue d'un centre spécialisé (IC95 % = 14–37). A partir de cette analyse, il est possible de calculer les probabilités de progression de la fibrose C pour un sous groupe donné de patients.

Discussion

Les auteurs discutent les biais de sélection de leur étude comme la raison expliquant les différences obtenues entre les estimations des taux de progression de la fibrose C. Par exemple, la probabilité élevée estimée de progresser vers la cirrhose parmi les patients de la cohorte issue d'un centre spécialisé est une conséquence de la sélection de patients plus gravement atteints. L'analyse estime les taux de progression depuis l'infection conditionnellement au fait d'avoir été recruté dans la cohorte. Des patients non diagnostiqués, car asymptomatiques, ne vont pas être inclus dans les cohortes hospitalières ou issues de centres spécialisés. Dans ces cohortes, la sous représentation de patients asymptomatiques est un biais de sélection.

▮ Les auteurs commentent l'absence d'effet indépendant de la consommation courante d'alcool sur la progression de la fibrose (RR=1,29 (IC95 % = 0,95-1,74) pour une consommation supérieure à 40 grammes par semaine). Bien que non quantifié dans les résultats, l'effet individuel de cette covariable était significatif ($p = 0,0262$). De plus, la consommation passée d'alcool était disponible dans la cohorte hospitalière et était significativement associée à la progression de la fibrose. La consommation passée et courante d'alcool est une donnée souvent mal rapportée et mal mesurée, et donc qui ne sort pas toujours comme significative. Cependant il est admis qu'une consommation élevée d'alcool accélère la vitesse de progression de la fibrose. Par ailleurs, cette étude confirme l'accélération de la fibrose en fonction de l'âge, ou en fonction de l'âge à l'infection et de la durée de

l'infection. Après ajustement sur l'âge à l'infection, le risque de progression s'accélère au-delà de 20 ans d'infection.

▮ Il aurait été intéressant pour le lecteur de voir les prédictions du modèle en termes de transitions et de pouvoir les comparer aux observations. L'hypothèse que l'effet des covariables soit identique sur chaque transition a été nécessaire pour augmenter la puissance. En effet, seules 4 transitions étaient observées entre les stades 2 et 3 dans la cohorte du registre national, ce qui était insuffisant pour estimer un effet propre des covariables sur cette transition. Cependant, il aurait été intéressant d'estimer un effet propre des covariables sur chaque transition dans les cohortes hospitalière et spécialisée où on observe 33 et 42 transitions respectivement entre les stades 2 et 3, et de préciser aux lecteurs en discussion si l'ajustement du modèle aux données était significativement amélioré ou non pour ces deux cohortes. - Sylvie

Deuffic-Burban

Points clés

L'estimation de la progression de la fibrose C est très hétérogène selon les études. Les biais de sélection sont une des causes principales de cette hétérogénéité.

Après ajustement sur les facteurs de risque de la fibrose, les taux de progression estimés sont très différents entre les 3 cohortes étudiées.

.

-

—

—

—

—

—

—



—

—

—

—

VIH – VHC

Le Fibroscan[®], une alternative intéressante à la ponction biopsie hépatique

21



Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients

De Ledinghen V., Douvin C., Kettaneh A., Zioli M., Roulot D., Marcellin P., Dhumeaux D., Beaugrand M. JAIDS, 2006, 41, 175-179

1 - European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients J Hepatol., 2006, 44 (1 Suppl)

2 - Myers R, Benhamou Y, Imbert-Bismuth F, Thibault V, et al. « Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients » AIDS, 2003, 17 (5), 1-5

Une équipe française livre pour la première fois l'évaluation de l'élastométrie comme alternative à la ponction biopsie hépatique (PBH) chez les patients coinfectés VIH-VHC. Reste à régler la question des faux positifs et des faux négatifs.

La coinfection par le virus de l'hépatite C (VHC) concerne près de 25 % des patients infectés par le VIH en France. En cas de coinfection, la sévérité des lésions histologiques semble accrue avec une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose¹. Par ailleurs, le traitement anti-VHC est moins efficace que chez les patients mono-infectés par le VHC. L'évaluation de la fibrose est donc non seulement nécessaire chez les patients avant traitement anti-VHC, mais c'est une procédure qui est bien souvent répétée en l'absence d'éradication virale chez les malades coinfectés.

Remplacer la PBH

Depuis plusieurs années, les tentatives de mise au point de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose ont été multiples, et ce pour diverses raisons : mauvaise acceptation de la

Anne Gervais
Service d'hépatologie
Hôpital Bichat (Paris)

biopsie hépatique dans certaines populations, notamment les patients coinfectés ; risques et incidents liés à la biopsie (hémorragie, douleurs...) ; variabilité de l'échantillonnage biopsique, notamment si la biopsie est de petite taille (moins de 25 mm ou moins de 6 espaces portes) ; et enfin variabilité interobservateur. Des tests simples tels que le score d'APRI, l'index de SHASTA, le FIB-4, et le Forns sont d'interprétation compliquée en raison d'éventuelles anomalies consécutives aux traitements anti-rétroviraux (augmentation de l'ASAT, du cholestérol, de la GGT), myopathies chez les patients VIH, ou, pour le score d'APRI, des thrombopénies liées au VIH.

Le fibrotest² basé sur 5 paramètres biochimiques comporte un risque de faux positifs chez près de 25 % des patients coinfectés, notamment en raison des hémolyses sous AZT surévaluant la bilirubine, et diminuant la valeur de l'haptoglobine, les troubles métaboliques liés aux IP pouvant aussi entraîner une augmentation de la gammaGT. Le test idéal évaluant la fibrose devrait être très sensible et spécifique, facile à exécuter, peu

couteux, reproductible, non invasif et chez les malades infectés au VIH non perturbé par la prise d'antirétroviraux.

Fibroscan®

Depuis 2003 une technique biophysique d'évaluation de la fibrose hépatique a été développée en France, par la firme Echosens : l'élastométrie par Fibroscan®. Cette technique repose sur la mesure de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement à travers le foie. Cette onde est induite par vibration à basse fréquence (509 MHz) d'une sonde au contact de la peau, entre deux côtes. La sonde envoie la vibration et en mesure la vitesse de déplacement à travers le foie. Plus la vitesse est grande plus le foie est « dur », moins il est « élastique » ; le résultat est exprimé en kiloPascal et peut aller de 2,4 à 75kPa. Le Fibroscan® est effectué sur une zone cylindrique de foie d'environ 1 cm de diamètre et 4 cm de long (soit 500 fois la taille d'une biopsie). Les limites sont l'obésité et la présence d'une ascite.

▮ Une étude collaborative de 5 centres (Bondy, Bordeaux, Clichy, Créteil, Paris Saint-Antoine) a évalué le Fibroscan® et comparé aux score APRI et FIB-4 dans une population de 72 patients coinfectés VIH-VHC ayant tous eu une biopsie hépatique contenant au moins 10 espaces portes. L'index de masse corporel moyen était de 22,4 kg/m² ; tous les patients ont pu avoir un Fibroscan®.

A l'analyse histologique, 38,9 % des patients avaient un score de fibrose en Métavir à F0 ou F1, 30,6 % avaient un score à F2, 6,9 % à F3, et 23,6 % des patients avaient une cirrhose. L'activité inflammatoire et la stéatose étaient cotées. L'élastométrie allait de 3 à 46,4 kPa (médiane 6,6kPa) avec, pour les patients ayant F0-F1 : 5,4kPa, pour ceux ayant F2 : 5,9 kPa ; F3 : 7,7 kPa ; et F4 : 26 kPa.

Les courbes de ROC* étaient à 0,72 pour F > F1, 0,91 pour F > F2, et 0,97 pour F > F3. Basé sur ces courbes, le seuil était de 14,5 kPa pour une cirrhose, pour une spécificité supérieure à 95 %, avec une sensibilité de 88 % (contre 100 % pour une valeur seuil de 11,5 kPa). La valeur prédictive négative était de 96 %, et la valeur prédictive positive de 88 %.

La corrélation fibrose et élastométrie n'était pas modifiée par le degré de stéatose histologique. En revanche, pour les valeurs plus basses, la spécificité des mesures était faible. Les courbes de ROC du Fibroscan® étaient plus élevées que toutes celles de marqueurs biologiques : taux de plaquettes, rapport ASAT/ALAT, scores APRI et FIB-4.

Faux positifs et faux négatifs

Comme toutes les études publiées sur le sujet, cette nouvelle méthode prend pour « méthode de référence » la biopsie hépatique, qui ne constitue pas un véritable gold standard.

Les résultats de l'étude confirment ceux obtenus chez les patients mono-infectés, mais il faut souligner le mauvais score de l'élastométrie pour les fibroses modérées à minimes. Néanmoins, la méthode pourrait être utile, notamment pour une évaluation pré-thérapeutique des patients. La stratégie thérapeutique peut en effet être différente selon que les patients sont cirrhotiques ou non : traitement d'entretien, renforcement thérapeutique...

▮ Une étude réalisée par l'équipe de Bondy³ rapportait la survenue de faux négatifs chez les patients ayant des cirroses à macronodules, et de faux positifs chez ceux ayant une fibrose périsinusoidale sans cirrhose. Il reste donc à faire une étude d'évaluation de la méthode sur les mesures discordantes du Fibroscan® comme cela avait été effectué chez les patients mono-infectés⁴, parmi lesquels l'obésité semble être le seul facteur indépendant associé aux faux résultats du Fibroscan®. Il est d'autant plus nécessaire de s'assurer de la fiabilité de la méthode pour les malades VIH que ceux-ci peuvent avoir une lipodystrophie marquée, notamment une lipohypertrophie abdominale, qui pourrait perturber les mesures.

Au total, le Fibroscan® semble avoir une bonne valeur diagnostique de la cirrhose chez les patients coinfectés VIH-VHC. Il pourrait, comme proposé lors de la conférence de consensus européenne du 1^{er} au 2 mars 2005, venir se combiner avec un score biochimique (fibrotest, APRI, Forns...) et épargner ainsi la réalisation de biopsie hépatique. - Anne Gervais

3 - Ziol et al. AASLD 2005

4 - Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al. « Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using Fibroscan® in a prospective study of 2 114 examinations » Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18, 411-2

* La courbe ROC, de l'anglais Receiver Operator Characteristic Curve, est le moyen d'exprimer sur une figure la relation entre spécificité et sensibilité.

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 : sogefpp

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

2 **Prise en charge simplifiée et décentralisée
des patients VIH en milieu rural : faisable et efficace**

Arnaud Fontanet

5 **Hormone de croissance et lipodystrophie**

Corinne Vigouroux, Martine Caron

IMMUNO-VIROLOGIE

9 **L'adjuvant CPG 7909 améliore l'immunogénicité
du vaccin contre l'hépatite B chez les patients
infectés par le VIH**

Stanislas Pol

12 **Le 3TC fait de la résistance**

Vincent Thibault

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

16 **Fibrose hépatique et modèle de Markov**

Sylvie Deuffie-Burban

21 **Le Fibrosan®, une alternative intéressante
à la ponction biopsie hépatique**

Anne Cerrais

23 **ABONNEMENT**

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

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

yves Souteyrand
laurence Weiss
rédaction :
mélanie Heard
philippe Périn
secrétariat :
nathalie Scopel
compatibilité 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 Coudjo
jean-baptiste Guillard-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 :
didier Jayle
directeur de la publication :
antonio Ugidos
rédacteur en chef :
gilles Pialoux
comité de rédaction :
nathalie Beltzer
christophe Broqua
tiphaine Canarelli
sophie Chamaret
catherine Deschamps
rosemary Dray-Spira
michel Etchepare
éric Fleutelot
pierre-marie Girard

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

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

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



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

