

Cette livraison de *Transcriptases* consacre un dossier à la 4^e conférence Francophone VIH/sida, qui s'est déroulée à Paris du 29 au 31 mars. En prélude à la conférence, une journée interassociative (Aides, Sidaction, TRT 5) donnait le canevas de ce que furent 20 ans de lutte contre le sida, et soulignait « *l'implication de la société civile dans les champs de la prévention, des soins et de la recherche* ». Axés Nord/Sud, les échanges donnaient aussi un aperçu de ce que sera indiscutablement la lutte contre le sida des années à venir. Ainsi, la présence médicale à cette journée, des plus maigres, présage-t-elle une évolution dans l'histoire des liens entre associations de personnes atteintes, soignants et chercheurs ?

L'un des objectifs affichés par les coprésidents, Jean-François Delfraissy et Christine Katlama, était bien de « *permettre l'échange des données médicales, thérapeutiques, épidémiologiques, sociales sur la prise en charge du VIH/sida au Nord comme au Sud* ». Car, rappellent-ils, « *rien n'est réglé, ni au Nord ni au Sud* ».

Sur ce point, la conférence est une totale réussite au vu de la participation des pays du Sud, notamment de l'Afrique subsaharienne. Mais cette première conférence francophone sise en Ile-de-France était également l'occasion de travailler sur la question des personnes atteintes venant du Sud et vivant en France, grâce, notamment, aux résultats de l'enquête ANRS/VESPA : là où l'échec immunologique concerne 10 à 13 % des hommes et des femmes nés en France, cet échec concerne 27 à 37 % des hommes et des femmes migrants.

Notre dossier revient aussi sur les discussions qui ont entouré à cette conférence la très problématique question des données qui confortent la circoncision comme outil de prévention de la transmission sexuelle du VIH dans le sens femme/homme. Sur ce point, on aura pu constater à la conférence de Paris que les réserves dans la promotion de la circoncision sont pour le moins éclatées.

Enfin, à la rubrique « *à tout seigneur, tout honneur* », on ne peut que rappeler le message de Jacques Chirac, encore à cette date président de la République, à l'occasion de cette 4^e conférence francophone VIH/sida : « *l'égalité des droits des personnes malades est une question de dignité humaine* ». Et de rappeler, plus prosaïquement, que 300 millions d'euros ont été alloués par la France au Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, ce qui fait de notre pays le deuxième contributeur à cet organisme. Sans compter l'initiative Unitaïd, qui a permis d'engager 50 millions de dollars pour les antirétroviraux pédiatriques et 55 millions de dollars pour les antirétroviraux de seconde ligne dans les pays du Sud. - Gilles Pialoux

Vers de nouveaux outils de prévention ?

2

Catherine Bailly

Renforcer la prévention de l'infection par le VIH demeure un objectif prioritaire la lutte contre l'épidémie.

Comme l'a rappelé en session plénière Arnaud Fontanet, « *la maîtrise de l'épidémie viendra de la prévention ; mais aucune méthode n'étant efficace à 100 %, leur association est nécessaire* »¹. Des efforts sont ainsi faits pour compléter la panoplie de méthodes ayant déjà fait leur preuve.

Circoncision

La circoncision est l'une de ces nouvelles méthodes potentielles, de même que les microbicides vaginaux, la prophylaxie antirétrovirale avant exposition, le traitement suppressif de l'herpès, les méthodes contraceptives mécaniques, sans oublier la recherche d'un vaccin contre le VIH. S'agissant de la circoncision, trois essais randomisés menés en Afrique du Sud en 2005 (Orange Farm) et récemment en Ouganda et au Kenya ont montré une réduction du risque d'infection de l'ordre de 60 %. Ces résultats très positifs ont entraîné l'arrêt anticipé des deux derniers essais, et amené l'OMS et l'Onusida à proposer en mars 2007 des recommandations pour une utilisation étendue de celle-ci dans le but de réduire le risque de contamination de l'homme par la femme. ¶ Pour autant, a expliqué Bertran Auvert², l'impact potentiel de la circoncision en Afrique

dépend de plusieurs conditions, notamment du fait qu'elle soit pratiquée dans des pays où la prévalence de l'infection est élevée et la prévalence de la circoncision faible, et qu'elle soit culturellement acceptable. On estime que pour trois circoncisions on évite une infection à VIH dans les 10 à 15 ans qui suivent la circoncision. Cette pratique africaine ancestrale est très largement répandue en Afrique où deux tiers des hommes sont circoncis pour des raisons religieuses ou culturelles, mais aussi dans le monde. Des études, conduites dans 9 pays, attestent d'un taux d'acceptabilité de 65 % à 81 % par les intéressés et/ou leur entourage. Cependant, plusieurs questions demeurent. Comment appliquer ces méthodes à grande échelle et dans de bonnes conditions médicales ?

Et les femmes ?

Les hommes ne risquent-ils pas de délaisser les préservatifs, qui restent pourtant un complément indispensable ? Les femmes sont à cet égard particulièrement vulnérables. C'est l'une des raisons qui conduisent Isabelle Heard à réaffirmer qu'« *il est impératif qu'il existe des méthodes de prévention dont la femme ait le contrôle* »³. Le préservatif féminin prévient la

1 - Fontanet A
« *VIH : une épidémie en mouvement* »,
2PL#1

2 - Auvert B
« *La circoncision* »,
11A#46

3 - Heard I,
« *Diaphragmes et barrières mécaniques* »,
11A#47

transmission du VIH dans 78 % à 82 % des cas, protège des autres IST, et a une excellente efficacité contraceptive. Le diaphragme quant à lui protège le col, qui est une zone où le virus pénètre facilement, mais son acceptabilité est néanmoins faible dans les populations à risque et son efficacité contraceptive médiocre. Enfin, les microbicides (gels, éponge, film, anneau vaginal) sont intéressants en complément des autres méthodes.

Comme l'a rappelé Roger Le Grand, ils doivent être faciles à utiliser, si possible indétectables, rapidement et suffisamment longtemps actifs, bien tolérés, et ne pas être absorbés par l'organisme⁴. Les premières générations étaient des microbicides de type anionique ; ils sont peu spécifiques du VIH et très efficaces sur les virus enveloppés. Des microbicides contenant des antirétroviraux classiques (analogues non nucléosidiques) ou faisant appel à des inhibiteurs d'entrée du VIH sont en cours de développement. Les modèles animaux ont montré récemment que l'association de plusieurs microbicides est plus efficace. L'ANRS a ainsi mis en oeuvre un programme basé sur l'utilisation conjointe de certains de ces composés. Plusieurs molécules (polyanioniques) sont actuellement en phase III de développement. En janvier 2007, un essai mené avec un polymère anionique, le sulfate de cellulose, a dû être interrompu après un an pour manque apparent d'efficacité. « *Les enjeux actuels de ces microbicides*, estime Roger Le Grand, *reposent sur une meilleure définition des stratégies de développement de ces molécules, tant au plan clinique qu'au plan des tests in vitro et chez l'animal, les modèles animaux étant un prérequis indispensable avant tout essai de phase III.* »

Et les enfants ?

Deux projets concernant le dépistage dans le cadre de la prévention de la transmission mère enfant (PTME) ont été présentés, l'un mené à Abidjan entre 2001 et 2005, l'autre au Burkina Faso, et montrent un impact très positif des stratégies de dépistage pendant la grossesse : « *C'est non seulement un outil précieux en termes de PTME mais aussi pour sensibiliser les femmes et leur partenaire aux risques sexuels du VIH* » a souligné A. Desgrées du Loû qui pré-

sentait l'étude en Côte d'Ivoire⁵. A Abidjan, la proportion de femmes enceintes qui ont parlé à leur partenaire de VIH et d'IST a augmenté de manière très significative après la proposition de dépistage, et cela que les femmes soient séropositives ou non, ou qu'elles aient refusé le dépistage. L'utilisation du préservatif est passé de 21 % à 49 % chez les femmes séropositives, et de 36 % à 59 % chez les femmes séronégatives. Pour autant, de telles démarches de prévention doivent s'inscrire dans la durée pour être réellement efficaces, ce qui pose le problème de leur financement.

Au Burkina Faso, une étude a permis de réaliser de décembre 2004 à mai 2006 plus de 20 000 consultations prénatales associées dans 83 % des cas à un test de dépistage qui s'est révélé positif dans 4 % des cas. Cependant, « *beaucoup d'efforts restent à faire* », remarque C. Gouem qui souligne une déperdition importante dans le suivi après le dépistage, et rappelle qu'environ une femme sur deux est traitée⁶.

Des progrès restent également à faire pour mieux dépister les enfants de mères séropositives. L'étude conduite par A. Peltier à Kigali chez 206 jeunes enfants rwandais montre l'insuffisance des signes présomptifs d'infection par le VIH avant l'âge de 18 mois proposés par l'OMS en août 2006⁷. Parmi les 104 enfants qui avaient une sérologie positive confirmée par PCR, 82,6 % répondaient aux critères cliniques de l'OMS et 51 % d'entre eux présentaient les signes cliniques sans être infectés par le VIH, soit une relativement bonne spécificité (82 %) mais une mauvaise sensibilité (62 %). L'immunosuppression liée à la malnutrition par manque d'apport et/ou à la tuberculose disséminée, pathologies fréquentes chez ces enfants, peut expliquer ce manque de sensibilité. Confirmer l'infection par PCR lorsque cela est possible et donner des suppléments nutritionnels et/ou des antituberculeux est donc une nécessité avant de traiter par antirétroviraux, remarque A. Peltier.

- Catherine Bailly

4 - Le Grand R
« Les microbicides »,
11A#45

5 - Desgrées
du Lou A, Brou H,
Djohan G, Tijou
Traore A, Becquet R,
Ekouevi D, Viho I,
Dabis F, Leroy V
« La proposition du
dépistage VIH aux
femmes enceintes,
levier de la prévention
de la transmission
sexuelle du VIH.
Abidjan, 2001-
2005 », 26A#99

6 - Gouem C,
Ouedraogo PE,
Ky-Zerbo O,
Kombassere S,
Sanou A, Fao P,
Meda N,
De Vincenzi I,
Van De Perre P,
Beauvais L
« Mise en oeuvre
d'un programme
de prévention de la
transmission mère-
enfant du VIH dans
le district sanitaire
15 de Bobo-
Dioulasso Burkina
Faso : expérience de
la fondation GSK »,
26A#101

7 - Peltier A,
Rusingiza E,
Cyaga Ndimubanzi P,
Tuyisenge L,
Muganga N, Arendt V
« Validation des
signes présomptifs
de l'infection par
le VIH chez l'enfant
de moins de 18 mois
né d'une mère
infectée par le VIH
(OMS, août 2006)
chez 206 enfants au
Rwanda », 26A#100

Avancées thérapeutiques

4

Les nouvelles stratégies antirétrovirales ont été évoquées en session plénière par Bernard Hirschel¹. Les résultats de l'étude SMART ont montré l'infériorité des traitements intermittents sur les traitements continus, avec une absence de bénéfice significatif en termes d'événements graves et un rapport coût-efficacité plus élevé. Pour autant, les données de SMART laissent penser qu'un arrêt de durée limitée n'aurait pas de conséquence délétère en termes d'événements.

▮ Deux essais récents (Windows et Trivacan) vont dans ce sens. La monothérapie par lopinavir/ritonavir (LPV/r, Kaletra) a été évaluée dans l'étude Monark en alternative à une trithérapie (LPV/r+ZDV/3TC) chez des patients séropositifs naïfs de tout traitement antirétroviral. Les résultats intermédiaires montrent une réponse virologique prolongée, avec cependant un plus faible pourcentage de patients obtenant une virémie suboptimale. D'autres résultats d'essais menés avec Kaletra suggèrent qu'il existe des différences d'efficacité selon que la monothérapie est débutée d'emblée ou après trithérapie. La monothérapie a des avantages en termes de coût et de tolérance; « dans le futur, suggère Bernard Hirschel, elle pourrait constituer un traitement de seconde ligne dans les pays en voie de développement ».

Nouvelles molécules

De nouvelles molécules sont en cours de développement avancé: il s'agit du maraviroc, un antagoniste du CCR5, et du ratelgravir, un inhibiteur d'intégrase. Tous deux ont été étudiés

chez des patients en échec virologique en association avec un traitement antiviral optimisé. Ils font preuve d'une bonne tolérance. « Le plus intéressant semble être le ratelgravir » estime Bernard Hirschel, « le maraviroc nécessitant de tester le caractère R5 du virus ». La rilpivirine (un NNRTI) est actuellement en phase II de développement; elle présente une efficacité comparable à d'autres antirétroviraux et une bonne tolérance a priori.

▮ L'ensemble de ces nouvelles molécules devrait aider à traiter, entre autres, les patients devenus résistants. La gestion de l'échec thérapeutique reste en effet cruciale. Car, comme l'a rappelé Christine Katlama, coprésidente de la conférence, « l'échec n'est pas une fatalité »². Y compris au Sud: « à l'avenir, concluait-elle, il faut que nous impliquions davantage les pays du Sud dans la recherche clinique visant à évaluer des molécules nouvelles adaptées à ces pays ». - Catherine Bailly

1 - Hirschel B
« Nouvelles stratégies antirétrovirales », 10PL#42

2 - Katlama C,
« Echec thérapeutique », 10PL#43

Gestion des complications

1 - Boufassa F, Khaleche K, Vigouroux C, Rouzioux C, Bouchaud O, Thiébault R, Viard JP, Amon V, Meyer L, Goujard C, Groupe d'étude Copana
« Facteurs de risque cardio-vasculaire des patients infectés par le VIH récemment dépistés : comparaison des patients d'origine africaine et non-africaine dans la cohorte ANRS COPANA », 31A#124

2 - Spano JP
« VIH et cancers », 36PL#153

3 - Capeau J,
« Adipocytes et antirétroviraux », 31A#121

4 - Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, Kalmykova O, Calvez V, Peytavin G, Allavena C, Rozenbaum W, Amellal B, Boutekadjirt A, Grenier P, Costagliola D, Katlama C
« Effet bénéfique de l'interruption des analogues nucléosidiques sur la lipotrophie chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral : étude NONUKE (ANRS 108), données à S96 », 31A#123

La gestion des complications liées à l'infection par le VIH a fait l'objet de plusieurs sessions. Les inhibiteurs de protéase sont impliqués dans la survenue des complications métaboliques (dyslipidémie, insulino-résistance et lipodystrophie) et sont associés à un risque accru d'infarctus du myocarde. Les facteurs de risque individuels (tabagisme) jouent également une part importante dans les complications cardiovasculaires et métaboliques.

COPANA

Le suivi de la cohorte multicentrique COPANA, incluant des patients récemment diagnostiqués, devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes conduisant aux anomalies métaboliques et au syndrome lipodystrophique, ainsi que leur lien avec le traitement, et de comparer ces anomalies en fonction de l'origine des patients (africaine ou non africaine). Les données préliminaires, portant sur 316 des 460 patients recrutés depuis 2004, montrent que 32 % des patients ayant une infection VIH récemment diagnostiquée présentent avant traitement plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire ¹.

ONCOVIH

Les cancers constituent cependant avec les coinfections les deux principales causes de décès chez les patients infectés par le VIH. Les cancers représentaient 35 % des causes de décès en 2005 contre 28 % en 2000.

Depuis 1996, on observe une augmentation de l'incidence des cancers non classant sida (maladie de Hodgkin, cancer du poumon, can-

cer anal en particulier) a indiqué Jean-Philippe Spano ². Le risque est trois fois plus élevé que dans la population générale. On sait qu'il existe des cofacteurs viraux, mais la raison de cette augmentation d'incidence reste mal déterminée. A l'inverse, la diminution sous HAART des cancers classant sida, notamment des syndromes de Kaposi et des lymphomes non hodgkiniens, se confirme. ONCOVIH 2006, première étude prospective qui recense les cas de cancers chez les patients infectés, permettra de mieux cerner les facteurs de risque, les étiologies des cancers et d'en apprécier le pronostic afin d'en améliorer la prise en charge.

Lipodystrophie

Les mécanismes qui conduisent à la lipodystrophie sont mieux compris, comme l'a montré Jacqueline Capeau ³ : ils sont liés au stress oxydant induit par les médicaments antirétroviraux, et à la production de dérivés réactifs de l'oxygène qui en résulte. La perte d'adipocytes s'accompagne d'une prolifération mitochondriale qui constitue un mécanisme de défense, et d'un envahissement du tissu adipeux par des macrophages qui phagocytent les adipocytes et sécrètent des cytokines (IL6, et TNF) et entraînent une chute de la sécrétion de leptine et d'adiponectine. La lipodystrophie peut être en partie réversible lorsque l'arrêt du traitement antirétroviral n'intervient pas trop tardivement. Ainsi, dans l'étude NONUKE (ANRS 108), dont les résultats ont été présentés par Marc-Antoine Valantin ⁴, l'arrêt des analogues nucléosidiques chez des patients ayant une lipotrophie sévère a entraîné une amélioration de la graisse sous-cutanée périphérique à 48 semaines qui s'est poursuivie à 96 semaines. Cette évolution favorable suggère une récupération totale du volume de graisse sous-cutanée en six ans. La prise en charge de la lipodystrophie en dehors de l'arrêt des molécules les plus délétères repose sur les règles d'hygiène de vie, le traitement des anomalies métaboliques (formes hypertrophiques), et la chirurgie plastique. Dans les formes lipotrophiques, plusieurs médicaments, dont la pioglitazone, l'uridine et les statines, sont évalués.

- Catherine Bailly

Vivre avec le VIH

Au Nord comme au Sud les patients infectés par le VIH sont encore victimes de discriminations, professionnelles, au plan personnel, mais également à l'échelon gouvernemental.

« Dans près de la moitié des Etats membres de l'ONU des mesures discriminatoires limitent la libre circulation des personnes séropositives » a dénoncé Jean-Luc Romero, président d'Elus locaux contre le sida¹. Les mesures qui restreignent l'entrée sur le territoire américain pour les personnes séropositives en sont un exemple. « Rien ne justifie cette attitude, s'insurge Jean-Luc Romero, ni au motif de protection de la santé publique puisqu'il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse, ni en raison d'arguments économiques, en particulier lorsqu'il s'agit de court séjour. Prétendre que les dépenses de santé sont trop élevées et que le système de santé du pays ne pourrait les supporter est fallacieux et insupportable. » Plus encore, ajoute-t-il, « les justifications de santé publique sont basées sur des préjugés qui laissent penser qu'il s'agit d'une maladie de l'étranger. Or, en diminuant la conscience du risque on favorise les conduites à risque ».

ANRS-VESPA

Si la France n'émet aucune restriction vis-à-vis des personnes séropositives entrant sur son territoire, vivre avec le VIH reste difficile dans notre pays. L'enquête ANRS-EN12-VESPA, qui portait sur près de 5 000 personnes vivant en France métropolitaine et aux Antilles, dresse une cartographie de tous les aspects de la vie des personnes atteintes par le VIH dans le Nord². Selon cette enquête, près d'un patient sur quatre est au chômage à la suite d'une

perte d'emploi intervenue après le diagnostic d'infection à VIH ; le taux d'emploi est de 56,5 % chez les personnes séropositives en âge de travailler, sachant que 70,1 % d'entre elles n'ont pas déclaré leur statut VIH dans leur cadre professionnel.

¶ Au plan de la vie personnelle, un tiers des personnes séropositives sexuellement actives et traitées par traitement antirétroviral déclarent avoir eu des troubles sexuels – et cela indépendamment de facteurs liés à la sévérité de la maladie. Les plus concernés sont les homosexuels (36 %), les femmes utilisatrices de drogues injectables (44 %) et les femmes migrantes (42 %), mais ces différences s'estompent dès lors que l'on prend en compte le vécu de la maladie et du traitement. Avoir souffert de discriminations liées au VIH de la part d'amis et/ou de partenaires sexuels est significativement associé à plus de troubles de la sexualité, note Bruno Spire.

Vivre avec le VIH

Deux travaux présentés lors de ce congrès précisent la façon dont est vécue la maladie selon les personnalités de chacun et les paramètres qui modifient la qualité de vie. Janine Pierret a publié en novembre 2006 le fruit de 10 années d'enquête sur le vécu de la maladie³. Entre 1990 et 2000, elle s'est entretenue avec 118 personnes vivant avec le VIH. Elle propose trois modèles de description : la continuité sous contrainte (le sujet est obligé de s'adapter), la discontinuité et le retournement (processus long et difficile au terme duquel le sujet retourne le sens de l'épreuve en s'impliquant

1 - Romero JL
« Les objections étatiques à la libre circulation des personnes séropositives : comment en sortir ? », 5A#17

2 - Bounnik AD, Préau M, Schiltz MA, Obadia Y, Lert F, Spire B
« Troubles de la sexualité déclarés chez les personnes séropositives en France - Résultats de l'enquête ANRS-EN12-VESPA », 5A#22

3 - Pierret J
« Vivre avec le VIH : une enquête sur les personnes infectées », 5A#18

Qualité de vie

souvent dans des associations), et l'enfermement (marqué par une vie chaotique, un manque d'insertion professionnelle et sociale, une vie sexuelle pauvre).

▮ Le projet Maya, dont les résultats ont été présentés par J. Otis (Chaire de recherche du Canada en éducation à la santé, Montréal), précise les éléments qui influent sur la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH au Canada. Cette étude psychosociale longitudinale a permis de recueillir des données auprès de 903 sujets séropositifs lors de 4 rencontres de novembre 2004 à fin novembre 2006. Les participants, âgés de 44 ans en moyenne, connaissaient leur diagnostic depuis près de 10 ans et étaient (89,7 %) ou avaient été traités (74,3 %) par traitement antirétroviral pour la plupart. La qualité de vie était plutôt moyenne. Après ajustement pour divers facteurs confondants (âge, sexe, orientation sexuelle, usage de drogues) un score de qualité de vie plus élevé était associé à moins de symptômes ressentis liés au VIH et au traitement, à un faible score d'anxiété et de dépression, à un réseau social plus étendu et, de façon moins importante, à un diagnostic récent et un traitement de moins de 5 ans. Ces résultats suggèrent d'inclure de manière systématique les aspects psychologiques et sociaux dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH ⁴.

4 - Otis J
« Le projet MAYA : un regard prospectif sur la qualité de vie des personnes de Montréal (Québec, Canada) vivant avec le VIH », 5A#19

5 - Wibaut S
« Groupes de soutien et de parole pour les familles vivant avec le VIH/sida, un projet pilote à la Clinique du TRAC plus », 5A#20

▮ Le secret sur le statut sérologique renforce le sentiment de solitude des patients, comme l'a souligné S. Wibaut présentant un projet pilote rwandais. Des groupes de soutien et de paroles comme celui de la clinique « Treatment and Research AIDS Center » au Rwanda sont

une aide pour la réintégration dans la vie sociale des familles d'enfants infectés, et concourt au renforcement de l'observance du traitement ⁵. Ce type d'initiative doit être encouragé afin de lutter contre l'isolement dont sont encore victimes nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde. - Catherine

Bailly

Décès de cause non-sida chez les personnes VIH+

8

Charlotte Lewden
ISPED (Bordeaux)

Dans cette étude publiée dans *Journal of AIDS*, Lau et coll. avaient pour objectif d'estimer le risque de décéder d'une cause sida et d'une cause autre que le sida chez les personnes infectées par le VIH avant et pendant la période HAART.

L'utilisation des traitements anti-rétroviraux hautement actifs (HAART) a entraîné une baisse majeure de la mortalité des personnes infectées par le VIH par ralentissement de la progression vers le sida. Dans les pays où les HAART sont utilisés depuis 1996, les taux de mortalité restent toutefois supérieurs à ceux de la population générale de même âge et de même sexe, en particulier dans certains groupes comme les usagers de drogues par voie veineuse. Le sida reste la première cause de ces décès bien que sa part diminue au cours du temps. La part des décès de cause non-sida est en augmentation, en particulier les cancers, les décès dus aux hépatites et dans une moindre mesure les atteintes cardiovasculaires¹.

La population de cette étude est constituée par des patients infectés par le VIH inclus entre 1990 et 2003 dans la cohorte prospective « Johns Hopkins HIV Clinical Cohort » à Baltimore aux Etats-Unis. Parmi les 5 460 patients inclus (69 % d'hommes, 76 % africains-américains, âge médian 38 ans à l'inclusion), 1 337 sont décédés avant le 1^{er} janvier 2004, dont 971 de

sida et 366 de cause non sida. La mortalité toutes causes confondues est passée de 11,2 pour 100 personnes-années (%PA) en 1995 à un taux stable de 4 à 5 %PA entre 1997 et 2003. Entre 1996 et 2003, la mortalité due au sida a continué à diminuer au cours du temps (4,1 %PA en 1998, 2,0 %PA en 2003) et la mortalité de cause non-sida a augmenté (1,1 %PA en 1997, 2,3 %PA en 2003).

Selon les CD4

Les auteurs ont estimé le risque de décès de cause sida et de cause non-sida selon le taux de CD4 (≤ 200 , 200-350, 350-500 et $> 500/\text{mm}^3$) et selon la période calendaire (avant 1996, 1996-1998, 1999-2003). La façon dont les auteurs ont pris en compte le taux de CD4 au cours du temps n'est pas clairement indiquée dans l'article. Le risque de décès selon la cause a été estimé par la méthode des risques compétitifs (qui permet de tenir compte du fait que, pour décéder de cause non-sida, il faut ne pas être préalablement décédé du sida). Avec des méthodes plus classiques d'estimation de la survie de type Kaplan-Meier, le risque de décéder de cause non-sida aurait été surestimé. Pour les patients avec moins de 200 CD4 par mm^3 , la mortalité de cause sida reste supérieure à la mortalité de cause non-sida quelle que soit la période calendaire. Pour les patients avec des CD4 dans les catégories supérieures à 200 par mm^3 , la mortalité de cause non-sida est



« Risk of Non-AIDS-Related Mortality May Exceed Risk of AIDS-Related Mortality Among Individuals Enrolling Into Care With CD4+ Counts Greater Than 200 Cells/ mm^3 »
Lau B., Gange S.J., Moore R.D.
JAIDS, 2007, 44(2), 179-87

1 - Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. « Causes de décès en France en 2005 des adultes infectés par le VIH et évolution par rapport à 2000 » Bull Epidemiol Hebd, 2006, 379-82

Après 1999, les personnes avec des taux de CD4 supérieur à 200/mm³ ont un risque de décéder de cause non-sida égal (ou supérieur pour les usagers de drogues), au risque de décéder du sida

supérieure à la mortalité de cause sida pour la période après 1999.

Les auteurs rapportent par ailleurs la mortalité cumulée 5 ans après l'inclusion dans la cohorte pour la période 1999-2003, selon le groupe de transmission du VIH et la strate de CD4 à

l'inclusion. Pour les patients inclus dans la cohorte avec des CD4 supérieurs à 200/mm³, le pourcentage de personnes décédées à 5 ans était de 0 à 6,7 % pour les causes sida, et de 0 à 12,1 % pour les causes non sida. La différence sida/non-sida était statistiquement significative pour les usagers de drogues par voie intraveineuse inclus dans la cohorte avec des CD4 supérieurs à 200/mm³. La mortalité sida et non-sida était similaire dans les autres groupes de transmission.

Au total, les auteurs concluent que la mortalité reste stable au cours de la période HAART, la baisse de la mortalité due au sida étant contrebalancée par l'augmentation de la mortalité de cause non sida.

Biais de classification

Dans cette étude, l'intérêt d'avoir utilisé une méthode prenant en compte les risques compétitifs entre les deux types de causes de décès pourrait être atténué par une limite concernant le mode de détermination et la classification des causes. Les auteurs ont choisi de classer sida les décès dus à une affection classant sida (classification CDC 1993) ainsi que les décès de cause non documentée avec un taux de CD4 inférieur à 150/mm³ dans les 6 mois précédant le décès. Inversement, les décès de cause non documentée avec des CD4 supérieur à 150/mm³ étaient classés non sida. Ce classement de la cause par les CD4 a concerné 39 % des décès classés sida et 46 % des décès classés non sida. On ne peut donc pas éliminer un biais de classification, les décès de cause sida pouvant survenir avec un taux de CD4 plus élevé que 150/mm³ et inversement ².

Comparabilité

L'intérêt de cette étude concerne l'évolution des taux de mortalité pendant la période HAART. Une autre étude américaine multicen-

trique a rapporté une diminution de la mortalité au cours du temps pendant la période HAART sans mettre en évidence d'augmentation de la mortalité non sida, hormis une tendance à l'augmentation pour les décès de cause hépatique ³. Concernant les causes de décès, les études françaises réalisées en 2000 et 2005 ont montré une augmentation de la proportion de causes de décès non sida. La part persistante des décès dus au sida était due en particulier aux lymphomes malins non-hodgkiniens, et dans une moindre mesure aux diagnostics tardifs de l'infection par le VIH ¹. De façon générale, la répartition des causes de décès peut varier en fonction du contexte environnemental, des conditions d'accès aux traitements, des caractéristiques des patients et des comorbidités. La comparabilité reste donc relative et des études sont utiles dans chaque contexte local.

La mortalité due au sida reste élevée pour les patients inclus dans la cohorte Johns Hopkins avec des CD4 inférieurs à 200/mm³. Cela souligne l'importance d'améliorer les pratiques de dépistage pour éviter les prises en charge tardives de l'infection par le VIH.

Après 1999, les personnes avec des taux de CD4 supérieur à 200/mm³ ont un risque de décéder de cause non-sida égal, ou supérieur pour les usagers de drogues, au risque de décéder du sida. Les usagers de drogues par voie intraveineuse sont à risque de décès plus élevé du fait de leur addiction et, s'ils l'ont interrompue, du fait de la coinfection par le virus de l'hépatite C. Une consommation d'alcool est dans ce cas un obstacle au traitement de l'hépatite C. Les anomalies lipidiques fréquentes chez les personnes infectées par le VIH traitées font l'objet de stratégies de prise en charge pour limiter la survenue d'atteintes cardiovasculaires. Enfin, les cancers non classant sida sont fréquemment responsables de décès : cela nécessite une incitation active à la prévention par l'arrêt du tabagisme et une réflexion concernant les modalités de dépistage. Au total, il est de plus en plus important de prendre en compte dans la prise en charge de l'infection par le VIH l'ensemble des comorbidités et des facteurs de risque de morbidité sévère. -

Charlotte Lewden

2 - The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group
« Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus : the D:A:D study »
Arch Intern Med, 2006, 166, 1632-41

3 - Palella FJ Jr., Baker RK, Moorman AC, et al.
« Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era : Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study »
JAIDS, 2006, 43, 27-34

Un traitement pour les **dysplasies anales** au cours de l'infection à VIH ?

10

Christophe Piketty
Service d'immunologie clinique
Hôpital européen Georges Pompidou (Paris)

De nombreuses études ont montré l'existence d'un lien entre immunodéficience liée au VIH, infection à papillomavirus (PVH) et le développement d'une néoplasie anale.

Tous ces travaux ont porté principalement sur des patients homosexuels infectés par le VIH. Ainsi, il apparaît clairement que dysplasies et infections à PVH du canal anal sont plus fréquentes chez des patients infectés par le VIH. La prévalence des dysplasies et des infections à PVH anales augmente chez les patients ayant un déficit immunitaire sévère. L'existence d'une dysplasie de haut grade est un facteur de risque de survenue d'un cancer invasif du canal anal.

Aujourd'hui, la prise en charge thérapeutique des lésions dysplasiques du canal anal est encore mal codifiée faute d'essais randomisés ayant démontré l'efficacité de tel ou tel traitement et compte tenu des difficultés de prise en charge liées à la localisation anatomique.

► Wieland et al. ont étudié dans un essai prospectif ouvert non randomisé l'efficacité et la

tolérance de l'imiquimod chez des patients infectés par le VIH ayant des lésions dysplasiques liées au PVH au niveau de la marge anale ou intra-canalaires. L'essai a porté sur 28 patients consécutifs dont l'âge moyen était de 43 ans et la moyenne des lymphocytes T CD4+ de 422/mm³. La recherche de PVH était réalisée par PCR. En cas de présence de PVH 16, 18, 31 ou 33 une quantification était réalisée par PCR en temps réel. Tous les patients ayant une dysplasie confirmée par histologie ont reçu un traitement par imiquimod en crème pour les lésions externes (23 patients) et en suppositoires pour les lésions endocanalaies (5 patients) 3 fois par semaine pendant 4 mois. A l'inclusion dans l'essai, la distribution de la sévérité des lésions histologiques était la suivante : AIN-1 chez 10 patients, AIN-2 chez 5 patients et AIN-3 chez 13 patients. Tous les patients avaient une infection à PVH de haut risque détectée par PCR et 86 % des patients



« Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men »
Wieland U., Brockmeyer N.H., Weissenborn S.J. et al.
Arch Dermatol, 2006, 142, 1438-44

L'incidence du cancer anal est augmentée chez les patients infectés par le VIH et singulièrement chez les patients homosexuels

Actuellement, les recommandations de prise en charge thérapeutique des lésions anales reposent plus sur des expériences cliniques individuelles que sur des essais randomisés

avaient une infection multiple. A la fin du traitement, une réponse complète clinique et histologique a été observée chez 61 % des patients en intention de traiter et 77 % des patients en analyse per protocole. La sévérité des lésions dysplasiques ne semblait pas être un facteur influençant la réponse au traitement puisque une réponse complète a été observée en intention de traiter chez 54 % des patients ayant des lésions de haut grade (AIN-3). La réponse clinique et histologique était associée à une baisse des charges virales à PVH et une réduction des infections multiples à PVH chez les patients.

Efficacité de l'imiquimod ?

Les résultats obtenus dans cet essai suggèrent une efficacité de l'imiquimod dans les lésions dysplasiques anales des patients infectés par le VIH. La portée de ces résultats reste extrêmement modeste dans la mesure où il s'agit d'un essai pilote non randomisé. L'imiquimod est une molécule immunomodulatrice qui possède une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des condylomes génitaux en l'absence d'immunosuppression. L'imiquimod a déjà fait l'objet de plusieurs essais chez des patients infectés par le VIH, principalement dans le traitement de condylomes¹⁻³. L'analyse de l'ensemble de ces essais ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'imiquimod avec un niveau de preuve suffisant.

Les lésions dysplasiques anales sont extrêmement fréquentes chez les patients infectés par le VIH et leur fréquence ne semble pas être influencée par la restauration immunitaire obtenue sous traitement antirétroviral. Ces lésions sont à l'origine de la survenue de cancer du canal anal dont la prise en charge thérapeutique est difficile. De fait, l'incidence du cancer anal est augmentée chez les patients infectés par le VIH et singulièrement chez les patients homosexuels. Les premières données dont on dispose suggèrent également que l'incidence du cancer anal chez les patients infectés par le VIH n'est pas influencée par la restauration immunitaire obtenue sous traitement antirétroviral⁴. Plus que jamais, les patients

sous trithérapie antirétroviral dont la survie est considérablement prolongée sont à risque de développer un cancer du canal anal. C'est dire l'importance du dépistage des lésions dysplasiques anales, qui fait maintenant l'objet de recommandations officielles, et l'importance du traitement de ces lésions.

Actuellement, les recommandations de prise en charge thérapeutique des lésions anales reposent plus sur des expériences cliniques individuelles que sur des essais randomisés. Le présent article en est un exemple. Ces recommandations tiennent compte de la sévérité des lésions et de leur étendue dans le canal anal ou la marge anale. Elles peuvent faire appel par exemple à l'acide trichloracétique à 85 %, la podophylotoxine, l'azote liquide, l'imiquimod, l'électrocoagulation, le laser, l'excision chirurgicale.

La prise de conscience de l'importance du dépistage des lésions anales par les équipes impliquées dans le suivi des patients infectés par le VIH est en cours et devrait, espérons-le, conduire à cours terme à la mise en place d'un dépistage systématique de routine pour les patients homosexuels infectés par le VIH. La réalisation d'essais thérapeutiques prospectifs randomisés devrait logiquement suivre, pour évaluer rigoureusement des approches thérapeutiques reposant sur l'imiquimod ou d'autres molécules intéressantes, comme par exemple le cidofovir topique. La place de la vaccination thérapeutique, potentiellement intéressante, reste également à évaluer. - **Christophe Piketty**

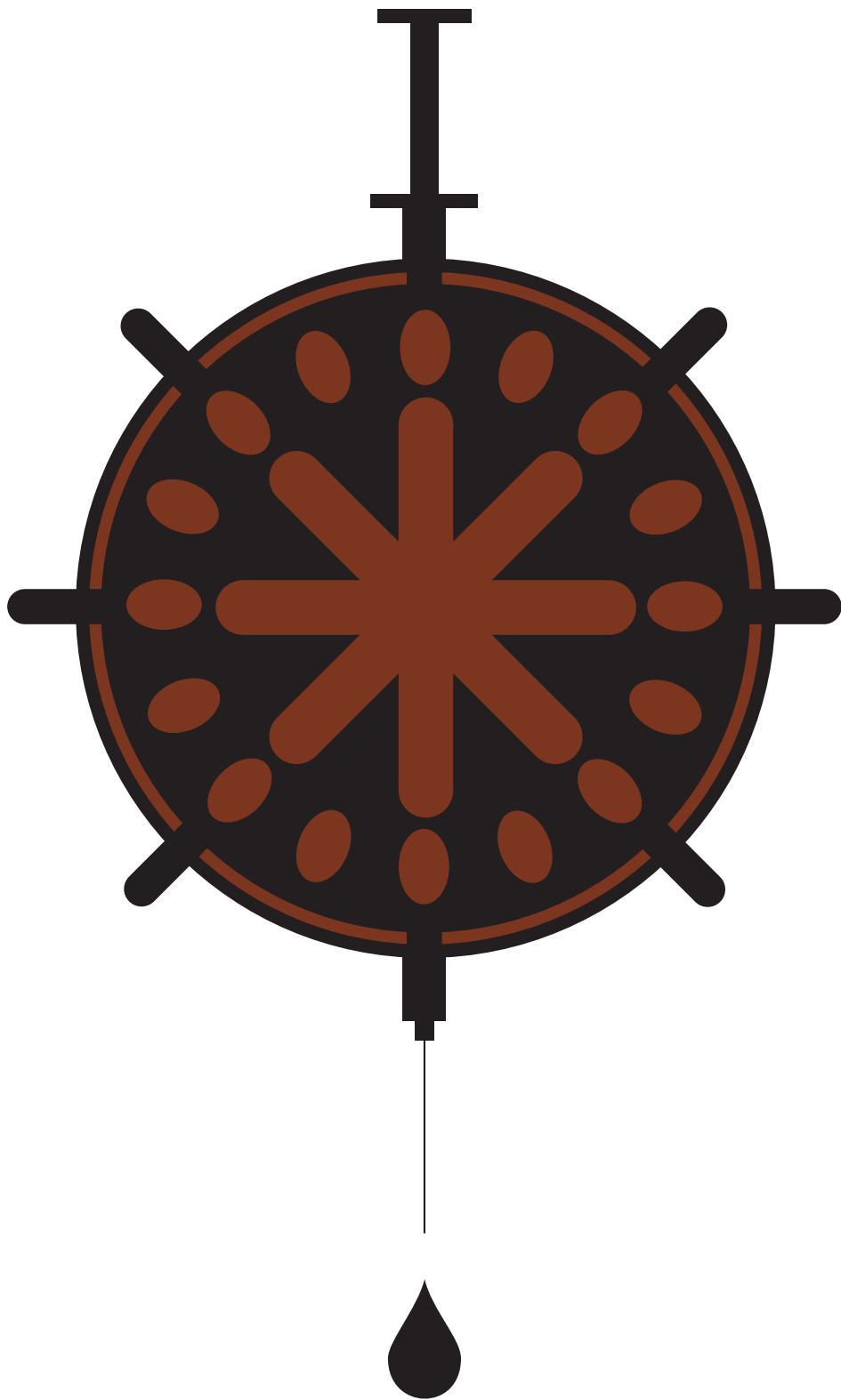
1 - Cusini M, Salmaso F, Zerbini R, et al. « 5 % Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy » Int J STD AIDS, 2004, 15, 17-20

2 - Saiag P, Bourgault-Villada I, Pavlovic M, et al. « Efficacy of imiquimod on external anogenital warts in HIV-infected patients previously treated by highly active antiretroviral therapy » AIDS, 2002, 16, 1438-1440

3 - Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, et al. « A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group » AIDS, 1999, 13, 2397-2404

4 - Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. « Dramatic Increase in the Incidence of Anal Cancer Despite HAART in the French Hospital Database of HIV » XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada 2006

12



VHC - UDIV

Usage de drogue intraveineuse et **risque** de **recontamination** par le VHC

13



« Hepatitis C virus
reinfection in injection
drug users »
Grebely J., Conway B.,
Raffa J.D., Lai C.,
Krajden M., Tyndall M.W.
Hepatology, 2006, 44(5),
1139-45

1 - Shepard CW,
Finelli L, Alter MJ.
« Global epidemiology
of hepatitis C virus
infection »
Lancet Infect Dis,
2005, 5(9), 558-67

2 - Marcellin P,
Asselah T, Boyer N.
« Fibrosis and
disease progression
in hepatitis C »
Hepatology, 2002,
36(5 Suppl 1),
S47-56

3 - Manns MP,
McHutchison JG,
Gordon SC, et al.
« Peginterferon
alfa-2b plus ribavirin
compared with
interferon alfa-2b
plus ribavirin for
initial treatment of
chronic hepatitis C :
a randomised trial »
Lancet, 2001,
358(9286), 958-65

4 - Fried MW,
Shiffman ML,
Reddy KR, et al.
« Peginterferon
alfa-2a plus ribavirin
for chronic hepatitis
C virus infection »
N Engl J Med, 2002,
347(13), 975-82

Le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) à travers le monde est estimé à 170 millions d'individus¹. Environ 75 % des nouveaux cas de contamination par le VHC sont associés à l'usage de drogue intraveineuse¹. La prévalence du contagage par le VHC chez les usagers de drogue varie de 60 à 90 %, avec un passage à la chronicité de l'ordre de 80 %^{1,2}.

Récemment, les traitements de l'hépatite chronique C ont progressé et des études multicentriques ont montré que l'association interféron-pégylé et ribavirine permettait d'obtenir environ 60 % de réponse virologique prolongée³⁻⁵. Certaines réserves ont été émises concernant le traitement de l'hépatite chronique C chez les usagers de drogue par voie intraveineuse en raison du risque de réinfection, faisant perdre le bénéfice du traitement.

Tarik Asselah

Service d'hépatologie & INSERM CRB3
Hôpital Beaujon (Clichy)

Qu'en est-il du risque de réinfection ?

Des études chez le chimpanzé ont montré qu'une réinfection par le VHC (que ce soit par la même souche virale ou par une souche différente) est possible⁶. Chez l'homme, des réinfections par le VHC ont été rapportées chez des patients hémophiles ayant reçu de nombreuses transfusions⁷. Une observation a été rapportée d'une patiente qui, alors qu'elle était sous traitement pour une hépatite chronique C (infection par un génotype 1), a développé une seconde hépatite (génotype 3) après usage de drogue par voie intraveineuse, dont elle a finalement guéri⁸. Ainsi, chez des usagers de drogue intraveineuse, après guérison d'une hépatite aiguë C, une seconde infection peut survenir. Une étude précédente avait montré, sur une cohorte, que les patients ayant déjà éliminé le VHC spontanément avaient un risque plus faible de passage à la chronicité lorsqu'ils

étaient exposés (usage de drogue) que ceux n'ayant jamais rencontré le VHC⁹.

Clairance spontanée et réinfection

Grebely et al. ont comparé le taux de réinfection par le VHC chez des patients ayant déjà éliminé le VHC spontanément avec les taux de primo-infection VHC chez des patients n'ayant jamais été en contact avec ce virus. Dans cette étude menée au Canada, sur une large cohorte de 3 553 résidents (principalement des usagers de drogue), 926 patients n'ayant jamais contacté le VHC ont été identifiés (sérologie VHC négative et ARN du VHC indétectable) et 152 l'ayant spontanément éliminé (sérologie VHC positive et ARN du VHC indétectable). Sur un suivi médian de 5 années, la survenue d'une hépatite chronique C était moindre chez les personnes ayant déjà rencontré le VHC (14/152; 9,2 %) que chez ceux n'ayant jamais rencontré le virus (172/926; 18,6 %), avec une différence statistiquement significative. Le taux global d'éradication viral était de 23,1 %, compatible avec les données de la littérature. Après une analyse ajustant sur les facteurs confondants, les patients ayant déjà éliminé le VHC spontanément avaient un taux de réinfection 4 fois moindre que ceux n'ayant jamais été en contact avec ce virus.

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer que les personnes ayant déjà spontanément éliminé le VHC ont un risque de réinfection moindre :

– Il existe vraisemblablement une « mémoire » immunitaire, et la réponse immune à une hépatite C antérieure peut être protectrice. La clairance virale est associée à une réponse immune CD4 et CD8 intense ;

– Il a été montré que certains polymorphismes du HLA (classe I et II) étaient associés à une éradication virale C spontanée¹⁰. Les personnes ayant déjà éliminé le virus appartiennent peut-être ainsi à un groupe avec des caractéristiques génétiques particulières associées à une plus grande clairance virale ;

– Enfin, il se peut que les personnes ayant déjà contracté le VHC et l'ayant éliminé prennent plus de précaution vis-à-vis des mesures d'hygiène et partagent moins leur matériel d'injection.

▮ L'injection de drogues par voie intraveineuse est actuellement la principale source de contamination pour les nouveaux cas observés. Etant donné que la réinfection est possible, il est important d'éduquer les patients en les informant des risques. Les traitements sont de plus en plus efficaces. Le risque potentiel d'une rechute en toxicomanie et le risque d'une seconde infection par le VHC ne doivent pas être un argument pour ne pas traiter l'hépatite C dans cette population. - **Tarik Asselah**

Les patients ayant déjà éliminé le VHC spontanément avaient un taux de réinfection 4 fois moindre que ceux n'ayant jamais été en contact avec ce virus

5 - Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. « Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose » *Ann Intern Med*, 2004, 140(5), 346-55

6 - Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. « Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus » *Science*, 1992, 258(5079), 135-40

7 - Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, et al. « Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children » *Lancet*, 1994, 343(8894), 388-90

8 - Mehta SH, Cox A, Hoover DR, et al. « Protection against persistence of hepatitis C » *Lancet*, 2002, 359(9316), 1478-83

9 - Asselah T, Vidaud D, Doloy A, et al. « Second infection with a different hepatitis C virus genotype in a intravenous drug user during interferon therapy » *Gut*, 2003, 52(6), 900-2

10 - Asselah T, Bieche I, Paradis V, et al. « Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C » *Semin Liver Dis*, 2007, 27(1), 13-27

14



CONGRES DE L'AMERICAN ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES, BOSTON 2006

Des nouvelles de l'AASLD : perspectives thérapeutiques et hépatites

15

Stéphane Lévy
Service de gastro-entérologie
Hôpital Gouïn (Clichy)

Cette année encore, le Congrès de l'American Association for the Study of Liver Diseases qui s'est tenu à Boston a été l'occasion de faire le point sur les molécules antivirales pour la prise en charge du VHC.

Comme c'est le cas depuis la présentation de la première antiprotéase spécifique du VHC en 2002, le BILN-3130 (dont le développement est arrêté), les regards ont été attirés vers les présentations de nouvelles molécules antivirales, avec des résultats souvent très préliminaires. L'amélioration des résultats du traitement classique par bithérapie par interféron pégylé (Peg-IFN) et ribavirine reste donc d'actualité, avec des marqueurs prédictifs précoces de réponse complète et prolongée et des essais de durée de traitement optimale (plus court pour des répondeurs dits rapides ou plus prolongés pour des sujets résistants), le but étant de proposer des traitements « à la carte » comme on dit dans les pays anglo-saxons.

En ce qui concerne le VHB, l'AASLD 2006 a permis un certain recul sur les premières molécules analogues (6 ans pour la lamivudine) et voit se multiplier les nouvelles molécules dont l'efficacité doit désormais être testée sur les mutations de résistance induites par les cousines plus âgées. Avec une certaine audace remarquée par les infectiologues, des hépatologues présentaient enfin des ébauches d'essais de multithérapie pour le traitement de l'infection par le VHB.

VHC - nouvelles antiprotéases

Cette année encore, les yeux et les oreilles étaient rivées vers les dernières nouvelles des anti-protéases.

L'antiprotéase orale qui semble la plus avancée dans son développement (phase II en cours en France) est – jusqu'à nouvel événement – la **VX-950 ou Télaprevir** des laboratoires Vertex (8 présentations). Rodriguez-Torres (abstract # 927) et Forestier (abstract # 1142) présentaient les

16

résultats du suivi en cours de protocole de 14 patients en mono (réduction de 4,4 log de l'ARN-VHC) et bithérapie VX-950 plus Peg-IFN (réduction de 5,5 log) pendant 28 jours. A S24, l'ARN-VHC était indétectable pour 9 patients sur 11. Des variants résistants précoces de la NS3 sont décrits (présentés à l'EASL 2006 à Vienne) mais restent sensibles à l'IFN, ce qui milite en faveur d'une bithérapie (Zhou et al. abstract # 89, Kieffer et al. abstract # 92). L'échappement n'était décrit que chez les patients traités en monothérapie.

▮ Autre molécule, la **Valopicitabine (ou NM283)** – inhibiteur de la polymérase du VHC. Lawitz et al. (abstract # 93) ont traité en phase IIb, 174 patients jamais traités de génotype 1, répartis en 5 groupes (traitement séquentiel et posologies croissantes de NM283). La posologie optimale semble être 200 ou 400 mg/jour. A S4, tous les patients des bras comportant une bithérapie avaient une réduction de leur charge virale supérieure à celle obtenue avec un traitement par Peg-IFN seul, qui se maintenait à partir de S12 jusqu'à S24 quelle que soit la posologie de NM283 (avec 200 mg/jour, 68 % ont un ARN-VHC < 20 UI/ml). Contrairement aux sujets non-répondeurs, il n'y a pas de mutation de résistance chez ces patients naïfs de tout traitement antiviral. Des études de trithérapie avec la ribavirine sont désormais attendues.

▮ Autre anti-polymérase orale et autre étude de phase Ib, Roberts et al. (LB2) ont étudié l'efficacité et la tolérance de la **R1626** (prodrogue du R1479), en multicentrique randomisé contre placebo chez 47 patients de génotype 1. Seules les posologies de 1 500 et 3 000 mg sont actuellement testées (effets hématologiques à posologies supérieures), avec une réduction médiane maximale de 2,7 log à J28.

▮ La **CPG 10101 ou Actilon™** est un agoniste injectable des récepteurs Toll-like 9 (TR9), inducteur oral de l'IFN comportant aussi une action synergique avec la ribavirine. Jacobson et al. (abstract # 96) ont randomisé 74 patients de génotype 1b rechuteurs à une bithérapie classique. A S12 (mais aussi à S24), la réduction moyenne de l'ARN-VHC était significativement supérieure dans le groupe trithérapie (50 % *versus* 13 %, réduction d'environ -3 log). Résultats finaux en 2007.

▮ Citons enfin le **DEBIO-025**, inhibiteur de la cyclophiline (ligands inhibiteurs de la réplication du VHC dans le système réplicon), présenté par Flisiak et al. (abstract # 1130) avec une étude randomisée en double aveugle de phase Ib.

▮ Beaucoup se sont étonnés de la présentation en séance plénière de Schiffman et al. (abstract # 95) qui vantait l'avenir d'un inhibiteur non spécifique de l'apoptose (**pancaspase**) qui faisait diminuer de façon significative le taux des transaminases de plus de 204 patients avec une fibrose liée au VHC, sans que l'on sache s'il existait un effet sur l'histologie ni sur la virémie ! Les auteurs suggèrent qu'un essai complémentaire soit réalisé.

VHC - Traitements « à la carte »

Dans une étude rétrospective de 568 patients de génotype 1, Zeuzem et al. (abstract # 209) ont redéfini la valeur préthérapeutique seuil d'ARN-VHC prédictive d'une réponse prolongée après 48 semaines de Peg-IFN α 2a (180 mg/sem) et ribavirine (1 000 ou 1 200 mg/jour). Lorsque la charge virale est < à 400 000 UI/ml la réponse prolongée est évaluée à 70 % alors qu'elle n'est que de 40 % si celle-ci est > à 400 000.

Dans un travail multicentrique, Berg et al. (abstract # 346) ont étudié les patients de génotype 1 « supers répondeurs », définis par une cinétique virale précoce (temps le plus court pour observer une indétectabilité de l'ARN-VHC dans le sang). Parmi 433 patients randomisés en 2 groupes (traitement de 48 semaines ou de 18 à 48 semaines en fonction de la réponse virologique précoce), environ 10 % de la population a pu bénéficier d'un traitement antiviral plus court (18 vs 48 semaines) avec des résultats équivalents sur la réponse prolongée (90 % à S72). Dans un sous-groupe comparable de 431 patients mono-infectés par un génotype 1, Mangia et al. (abstract # 1124) ont montré que l'absence de détection de l'ARN-VHC à S4 (seuil < 50 UI/ml) était un facteur indépendant de réponse virologique prolongée et permettait de ne traiter que 24 semaines (OR 1,51, IC 1,01-2,26). L'autre facteur prédictif indépendant était un score de fibrose \leq 2.

A l'opposé, pour les patients dits difficiles, une étude préliminaire randomisée en double

aveugle, présentée par Fried et al. (abstract # 335), sur 188 patients de génotype 1, pesant plus de 85 kg et avec une charge virale élevée (> 800 000 UI/ml) a montré qu'une posologie plus élevée de Peg-IFN (270 mg/sem) et/ou de ribavirine (1 600 mg/jour) était bénéfique en termes de réponse virologique prolongée (19 % de répondeurs supplémentaires) mais avec des effets indésirables plus fréquents... !

Dans ce même sous-groupe de patients, un traitement de 72 semaines (au lieu de 48) pourrait aussi être intéressant. Pearlman et al. (abstract # 343) ont inclus 86 patients de génotype 1 et ont ainsi prolongé le traitement chez les patients qui avaient un ARN-VHC encore > à 2 log à S12 (répondeurs « lents »). La réponse virale prolongée était de 39 % dans le groupe 72 semaines *versus* 18 % avec 48 semaines de traitement. Il n'y avait pas plus d'arrêt ou de réduction de posologie dans les 2 groupes. L'intérêt d'un traitement « à la carte » est aussi confirmé, en multicentrique randomisé, par Ferenci et al. (abstract # 390) : 77 % de RVP avec 72 semaines de traitement (*versus* 37 % avec 48 semaines) lorsque l'ARN-VHC était supérieur à 50 UI/ml à S12.

VHC - syndrome dépressif

Des présentations étaient consacrées au syndrome dépressif induit par l'IFN. Morasco et al. (abstract # 379) ont randomisé 33 patients en double aveugle pour recevoir en préventif de la paroxétine ou un placebo 4 semaines avant le début du traitement antiviral. L'étude ne montrait pas de différence significative pour l'incidence de la dépression induite par le traitement (> 30 % dans les 2 groupes). Le Citalopram utilisé pour le traitement d'une dépression survenant lors du traitement par IFN semble efficace d'après Kraus et al (abstract # 344).

Sur 39 patients randomisés par type d'IFN (a2a et a2b), Sylvestre et al. (abstract # 393) semblent montrer une différence entre les 2 types d'IFN en défaveur du Peg-IFN a2b évalué par un score cumulé (mais pas mensuel) de Beck Depression Inventory et SF-36. De plus, les patients traités avaient significativement plus de dépression et d'anxiété mais pas d'irritabilité (résultats à confirmer sur des cohortes plus importantes).

Sélection VHB

Chang et al. (abstract # 109) présentait les résultats à 3 ans de l'**entécavir** (Baraclude®, AMM 2006), prolongement de l'étude publiée dans le NEJM et de la présentation de Gish à l'AASLD l'an dernier. A S48, 202 patients (sur 354 au départ) avaient une réponse virologique. Parmi ceux-ci, 119 ont poursuivis le traitement par entécavir (68 % étaient asiatiques, 57 % de génotype B ou C). A 3 ans, 90 % (soit 82 % en intention de traiter les 354 patients) avaient un ADN-VHB < 300 copies/ml et 16 % une séroconversion HBe (mais 33 % une disparition de l'AgHBe). Après 3 ans de traitement, les mutations de résistance semblent rares chez les patients naïfs de tout traitement par nucléosides ; par contre, chez les patients ayant déjà une mutation de résistance à la LAM, 18 % de résistance génotypique et 15 % de rebond virologique étaient observés (Colonna et al., abstract # 110).

Comparé avec l'adéfovir (ADE ou Hepsera®), Leung et al. (abstract # 982) ont montré que la réduction de la CV était plus importante avec l'entécavir dès J10 (marqueur prédictif), à S12 et S24 (-6,97 vs 4,84 log). A S24, 45 % des patients traités par entécavir avait un ADN-VHB indétectable contre 13 % dans le groupe ADE.

► Lai (abstract # 91) a présenté les résultats finaux à 2 ans de l'étude randomisée GLOBE (phase III) chez 921 patients AgHBe positifs et 446 négatifs comparant la **telbivudine** (600 mg) à 100 mg/jour de lamivudine (LAM). Dans le groupe AgHBe positifs, à S104, la telbivudine (bien qu'ayant moins de résistance primaire) est significativement supérieure pour la diminution (-5,7 log vs -4,4) et la négativation (56 % vs 36 %) de l'ADN-VHB et le nombre de patients qui diminuent leurs transaminases mais pas pour la séroconversion e. Chez les patients qui ont séroconverti pour HBe, plus de 80 % maintenaient cette séroconversion à plus de 35 semaines de l'arrêt du traitement. Bien que moins fréquente que dans le groupe LAM, 21,6 % des patients avaient une mutation d'échappement M204I (seuls 4 % si l'ADN-VHB était < 300 copies/ml à S24 ; cette valeur seuil prédisait aussi une séroconversion HBe de 46 %).

Chez les patients AgHBe négatifs, la telbivudine était virologiquement plus efficace que la

LAM. Les résistances primaires étaient aussi significativement plus faibles avec la telbivudine (0,9 vs 7,6 %).

Après 5 ans de traitement efficace par ADE, peut-on arrêter le traitement ? Hadziyannis et al. (abstract # 114) ont suivi 33 patients AgHBe négatifs avec un ADN < 1 000 copies/ml et des ALAT normales après 5 ans de traitement. Une réapparition transitoire asymptomatique et sans anomalie biochimique de l'ADN-VHB était observée chez tous les patients (y compris 3 qui avaient une disparition de l'AgHBs). 70 % des 67 % avec une rémission biochimique à 1 an avaient un ADN-VHB < 1 000 copies/ml. La question d'un traitement encore plus prolongé se pose donc à nouveau.

VHD

Deux études présentaient des résultats thérapeutiques d'une étude internationale randomisée contrôlée sur 91 patients ayant une hépatite chronique Delta (VHD) (Yurdaydin et al. abstract # 111 et Wedemeyer et al. abstract # 981). Ces patients étaient traités par Peg-IFN en association avec l'ADE ou placebo ou par ADE en monothérapie pendant 48 semaines. A S48, 25 % avaient une négativation de l'ARN-VHD avec le Peg-IFN ; l'association avec l'ADE n'apportait pas de bénéfice supplémentaire. Cette année encore, l'assistance a pu actualiser ses connaissances concernant en particulier la prise en charge thérapeutique des infections virales C et B. Une fois encore, les attentes étaient partiellement comblées et il n'est pas certain que les dernières nouveautés aient des conséquences encore pratiques pour la prise en charge quotidienne de nos patients.

- Stéphane Lévy



Résumés par numéro dans Hepatology, oct 2006, vol. 44, n° 4, suppl. 1.

927
CURRENT STATUS OF SUBJECTS RECEIVING PEGINTERFERON-ALFA-2A (PEG-IFN) AND RIBAVIRIN (RBV) FOLLOW-ON THERAPY AFTER 28-DAY TREATMENT WITH THE HEPATITIS C PROTEASE INHIBITOR TELAPREVIR (VX-950), PEG-IFN AND RBV. Rodriguez-Torres et al.
1142
CURRENT STATUS OF SUBJECTS RECEIVING PEGINTERFERON-ALFA-2A (PEG-IFN) AND RIBAVIRIN (RBV) AFTER A 14-DAY STUDY OF THE HEPATITIS C PROTEASE INHIBITOR TELAPREVIR (VX-950), WITH PEG-IFN. Forestier et al.
89
IN VITRO CHARACTERIZATION OF TELAPREVIR (VX-950) NS3 PROTEASE VARIANTS. Zhou et al.
92
COMBINATION OF TELAPREVIR (VX-950) AND PEG-IFN ALFA SUPPRESSES BOTH WILD-TYPE VIRUS AND RESISTANCE VARIANTS IN HCV GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS IN A 14-DAY PHASE 1B STUDY. Kieffer et al.
93
VALOPICITABINE (NM283) PLUS PEG-INTERFERON IN TREATMENT-NAÏVE HEPATITIS C PATIENTS WITH HCV GENOTYPE-1 INFECTION : HCV RNA CLEARANCE DURING 24 WEEKS OF TREATMENT. Lawitz et al.
LB2
RESULTS OF A PHASE 1B, MULTIPLE DOSE STUDY OF R1626, A NOVEL NUCLEOSIDE ANALOG TARGETING HCV POLYMERASE IN CHRONIC HCV GENOTYPE 1 PATIENTS. Roberts et al.

96
EARLY VIRAL RESPONSE AND ON TREATMENT RESPONSE TO CPG 10101 (ACTILONTM), IN COMBINATION WITH PEGYLATED INTERFERON AND/OR RIBAVIRIN, IN CHRONIC HCV GENOTYPE 1 INFECTED PATIENTS WITH PRIOR RELAPSE RESPONSE. Jacobson et al.
1130
THE CYCLOPHILIN INHIBITOR DEBIO-025 HAS A POTENT DUAL ANTI-HIV AND ANTI-HCV ACTIVITY IN TREATMENT-NAÏVE HIV/HCV CO-INFECTED SUBJECTS. Flisiak et al.
95
PF-03491390, (FORMERLY IDN-6556) A PANCASPASE INHIBITOR, IS WELL-TOLERATED AND EFFECTIVELY REDUCES RAISED AMINOTRANSFERASES (ALT AND AST) IN CHRONIC ACTIVE HEPATITIS C (HCV) PATIENTS (PATIENTS). Shiffman et al.
209
IMPROVING THE CLINICAL RELEVANCE OF PRETREATMENT VIRAL LOAD AS A PREDICTOR OF SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE (SVR) IN PATIENTS INFECTED WITH HEPATITIS C GENOTYPE 1 TREATED WITH PEGINTERFERON ALFA-2A (40KD) (PEGASYS®) PLUS RIBAVIRIN (COPEGUS®). Zeuzem et al.
346
EVALUATION OF THE EFFICACY OF AN 18 WEEK SHORT TREATMENT DURATION IN HCV TYPE 1 INFECTED PATIENTS BASED UPON EARLY VIRAL KINETICS : AN APPROACH TO RECOGNISE « SUPER-RESPONDERS ». Berg et al.
1124
PREDICTORS OF RAPID VIROLOGIC RESPONSE (RVR) IN HCV GENOTYPE 1 CHRONIC INFECTED PATIENTS : RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL ON INDIVIDUALIZED TREATMENT. Mangia et al.

335
IMPROVED SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE (SVR) RATES WITH HIGHER, FIXED DOSES OF PEGINTERFERON ALFA-2A (40KD) (PEGASYS®) PLUS RIBAVIRIN (RBV)(COPEGUS®) IN PATIENTS WITH « DIFFICULT-TO-CURE » CHARACTERISTICS. Fried et al.
#343
IMPROVED VIROLOGIC RESPONSE RATES WITH TREATMENT EXTENSION TO 72 WEEKS OF PEGINTERFERON ALFA-2B PLUS WEIGHT-BASED RIBAVIRIN IN A DIFFICULT-TO-TREAT POPULATION OF GENOTYPE 1-INFECTED SLOW RESPONDERS. Pearlman et al.
390
CUSTOMIZING TREATMENT WITH PEGINTERFERON ALFA-2A (40KD) (PEGASYS®) PLUS RIBAVIRIN (COPEGUS®) IN PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 1 OR 4 INFECTION. INTERIM RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL. Ferenci et al.
379
A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PAROXETINE TO PREVENT INTERFERON-INDUCED DEPRESSION IN PATIENTS WITH HEPATITIS C. Morasco et al.
344
EFFICACY AND TOLERABILITY OF CITALOPRAM IN INTERFERON-INDUCED DEPRESSION : A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND STUDY ON THE ANTIDEPRESSANT TREATMENT IN HCV PATIENTS WITH ANTIVIRAL THERAPY. Kraus et al.
393
A PROSPECTIVE, DOUBLE-BLINDED NEUROPSYCHIATRIC COMPARISON OF PEGYLATED INTERFERONS ALFA-2A AND ALFA-2B. Sylvestre et al.
109
ENTECAVIR MAINTAINED VIROLOGIC SUPPRESSION THROUGH 3 YEARS OF TREATMENT IN ANTIVIRALNAÏVE HBE-AG PATIENTS (ETV 022/901). Chang et al.

110
ASSESSMENT AT THREE YEARS SHOWS HIGH BARRIER TO RESISTANCE IS MAINTAINED IN ENTECAVIR TREATED NUCLEOSIDE NAÏVE PATIENTS WHILE RESISTANCE EMERGENCE INCREASES OVER TIME IN LAMIVUDINE REFRACTORY PATIENTS. Colonna et al.
982
ENTECAVIR RESULTS IN HIGHER HBV DNA REDUCTION VS ADEFOVIR IN CHRONICALLY INFECTED HBE-AG ANTIVIRAL-NAÏVE ADULTS : 24 WK RESULTS (E.A.R.L.Y. STUDY). Leung et al.
91
TWO-YEAR RESULTS FROM THE GLOBE TRIAL IN PATIENTS WITH HEPATITIS B : GREATER CLINICAL AND ANTIVIRAL EFFICACY FOR TELBIVUDINE (LDT) VS. LAMIVUDINE. Lai et al.
114
SUSTAINED BIOCHEMICAL AND VIROLOGICAL REMISSION AFTER DISCONTINUATION OF 4 TO 5 YEARS OF ADEFOVIR DIPHVOXIL (ADV) TREATMENT IN HBEAGNEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B. Hadziyannis et al.
111
A MULTICENTER RANDOMISED STUDY COMPARING THE EFFICACY OF PEGYLATED INTERFERON-ALFA-2A PLUS ADEFOVIR DIPHVOXIL VS PEGYLATED INTERFERON-ALFA-2A PLUS PLACEBO VS ADEFOVIR DIPHVOXIL FOR THE TREATMENT OF CHRONIC DELTA HEPATITIS : THE HEPNET/INTERNATIONAL DELTA HEPATITIS INTERVENTION TRIAL (HID-IT). Yurdaydin et al.
981
PEGYLATED INTERFERON-ALFA-2A PLUS ADEFOVIR COMBINATION THERAPY IS SUPERIOR TO PEGYLATED INTERFERON-ALFA-2A ALONE OR ADEFOVIR MONOTHERAPY IN REDUCING HBSAG LEVELS IN HDVCOINFECTED PATIENTS WITH LOW HBV VIREMIA. Wedemeyer et al.

VIH - CONTRACEPTION

Contraception hormonale et **risque** VIH

19



Hormonal contraception
and the risk of HIV
acquisition

Morrison C.S.,
Richardson B.A.,
Mmiro F., Chipato T.,
Celentano D.D.,
Luoto J., Mugerwa R.,
Padian N., Rugepao S.,
Brown J.M., Cornelisse P.,
Salata R.A., Hormonal
Contraception and the
Risk of HIV Acquisition
(HC-HIV) Study Group.
AIDS, 2007, 21(1), 85-95

Une étude récemment publiée dans AIDS s'est intéressée à la relation entre l'utilisation de contraception hormonale (sous forme orale ou injectable) et l'incidence de l'infection à VIH en Afrique subsaharienne.

L'étude, conduite en Ouganda et au Zimbabwe, consistait à comparer l'incidence de survenue de l'infection à VIH dans 3 groupes de femmes utilisant des contraceptifs différents : pilule oestroprogestative minidosée (30 µg d'éthyniloestradiol), injection progestative (DepoProvera (DMPA)) ou méthodes non hormonales.

Au total, 6 109 femmes séronégatives à l'inclusion étaient suivies sur une durée de 24 mois. Au cours de la période d'enquête, les femmes revenaient en consultation toutes les 12 semaines afin de réaliser des tests biologiques (test sérologique VIH avec confirmation diagnostique par PCR, et dépistage d'autres IST : HSV2, infections bactériennes). Lors de ces consultations trimestrielles, elles fournissaient également des informations concernant leurs pratiques sexuelles et préventives depuis le dernier suivi.

*Caroline Moreau
Office of Population research
Princeton University*

Association

Sur l'ensemble de la population, l'étude ne montre pas d'association entre l'utilisation de contraception hormonale et le risque d'acquisition du virus VIH (risque relatif RR = 0,99 [0,69-1,42] dans le cas de la contraception orale, risque relatif RR = 1,25 [0,89-1,78] dans le cas du DMPA). Si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux femmes considérées comme les plus à risque, c'est-à-dire celles ayant contracté une autre infection cervicale ou vaginale pendant la durée de l'étude, les résultats ne montrent pas non plus d'association.

En revanche, et c'est le résultat original de l'étude, dans une sous population de femmes moins exposées au VIH (femmes séronégatives pour HSV2), l'utilisation de contraception hormonale s'accompagne d'une augmentation d'incidence de l'infection VIH (risque relatif RR = 2,85 [1,39-5,82] dans le cas de la contraception orale, risque relatif RR = 3,97 [1,98-8,00] dans le cas du DMPA).

Sur le plan méthodologique, tant du point de vue de la taille de la population étudiée que de

la précision des indicateurs considérés, cette étude est sans doute la plus rigoureuse conduite à ce jour sur le sujet. Elle s'ajoute à une littérature encore clairsemée sur la question, et dont les conclusions sont contradictoires.

L'hypothèse de l'existence d'un éventuel effet de la contraception hormonale sur l'incidence de survenue de l'infection à VIH semble soulever un enjeu de santé publique important, en particulier dans les régions les plus touchées par l'épidémie de VIH.

Deux risques

La contraception hormonale est un traitement préventif de la grossesse : elle n'a pas vocation à protéger des infections sexuellement transmissibles. Son efficacité se mesure avant tout en termes de réduction de l'incidence des grossesses non prévues et de réduction de la mortalité maternelle qui s'ensuit : dès lors, pourquoi s'intéresser au risque de transmission des IST ? Le problème n'est évidemment pas aussi simple, car IST et grossesse accidentelle sont deux risques associés à l'activité sexuelle, dont seul le préservatif permet une protection concomitante. Les auteurs cherchent donc à identifier si le type de méthode utilisé pour la prévention de l'un de ces risques (grossesse non prévue) peut avoir un impact sur le second : transmission des IST.

Dans ce cadre, on pourrait s'interroger sur une éventuelle baisse de l'usage du préservatif induite par l'utilisation de contraceptifs hormonaux, et dont la conséquence serait une augmentation de l'incidence des IST. Ceci revient en fait à inverser la question de l'effet potentiellement délétère des campagnes de promotion du préservatif sur l'efficacité contraceptive et sur l'incidence des grossesses non prévues, largement débattue dans les pays industrialisés.

Arguments biologiques

Cette approche n'est toutefois pas l'objet de l'attention principale des auteurs de l'étude qui n'évoquent que succinctement la possibilité d'un effet négatif des contraceptifs hormonaux sur les pratiques préventives vis-à-vis des IST. Ils choisissent de centrer leur discussion sur

une approche essentiellement biologique, en discutant l'hypothèse de l'existence de mécanismes physiologiques directs déclenchés par les contraceptifs hormonaux et qui modifieraient la susceptibilité au VIH. Tout en admettant qu'une telle explication reste aujourd'hui largement hypothétique, les auteurs évoquent les diverses possibilités rapportées dans la littérature, allant de l'ectopie cervicale aux modifications de la flore vaginale, en passant par une diminution de la réponse immunitaire locale.

▮ Cette hypothèse physiologique, qui demanderait encore à être approfondie, semble toutefois un peu vite invoquée dans le cadre de la présente étude. En effet, le caractère observationnel de cette étude (les femmes choisissent leur mode de contraception avant le début de l'étude) ne permet pas d'exclure la possibilité d'une exposition différentielle des trois groupes d'étude au risque d'infection par le VIH. Les indicateurs d'activité sexuelle et préventive diffèrent d'ailleurs significativement entre les trois groupes, aussi bien à l'inclusion qu'aux différents temps du suivi. L'analyse tente certes d'ajuster sur ces facteurs de confusion, mais, comme le reconnaissent les auteurs, ces indicateurs d'exposition restent relativement imprécis. Que dire ainsi du niveau d'exposition des femmes utilisant des contraceptifs non hormonaux qui rapportent à la fois moins de rapports sexuels, une utilisation plus systématique du préservatif, mais qui dans le même temps déclarent des partenaires potentiellement plus à risque que celles qui utilisent des méthodes hormonales ?

Perspectives

Seule une étude randomisée, consistant à tirer au sort la méthode contraceptive utilisée par les femmes au cours de la période d'étude, permettrait de pallier ces biais de sélection potentiels, du moins à l'inclusion dans l'étude. Cette solution n'a pas été envisagée par les auteurs pour des raisons éthiques. Ceux-ci, à juste titre, n'envisagent pas d'entreprendre un essai dans lequel les participantes se verraient attribuer des méthodes contraceptives aux taux d'efficacité variables (méthodes hormonales versus méthodes barrières). Ils ne semblent toutefois

1 - Gray RH et al.
« Increased risk of
incident HIV during
pregnancy in Rakai,
Uganda :
a prospective study »
Lancet, 2005,
366(9492), 1182-
1188

pas avoir considéré toutes les options contraceptives disponibles, et en particulier le stérilet, qui offre une efficacité équivalente voire supérieure aux méthodes hormonales. Un essai randomisé opposant méthodes hormonales et dispositif intra-utérin serait sans doute utile pour avancer sur cette question.

En tout état de cause, la conclusion des auteurs est importante et leurs réflexions méritent d'être poussées plus avant. Devant l'existence d'un lien faible entre contraception hormonale et incidence de l'infection à VIH parmi les femmes moins à risque de contracter le virus et la disparition de ce lien sur la population totale (le lien étant potentiellement masqué par d'autres cofacteurs plus prédictifs), les auteurs concluent que l'association, si elle existe, reste très modeste. Il semble par ailleurs nécessaire de garder à l'esprit que, dans une perspective de santé publique, un risque ne s'évalue pas de manière absolue mais en regard des bénéfices

de santé escomptés. Dans le cas présent, il est sans doute utile de rappeler que la contraception hormonale est un moyen efficace d'éviter les grossesses accidentelles, un état physiologique qui en lui-même augmente l'exposition potentielle au risque de transmission du VIH de la mère par baisse de l'immunité maternelle¹, et de l'enfant par transmission materno-fœtale. Au final, et indépendamment des résultats des recherches discutées ici, il est avant tout essentiel de promouvoir dans tout programme de planning familial, et ce quel que soit le mode de contraception choisi, l'utilisation de préservatif, seule méthode efficace pour prévenir les risques de transmission du VIH. C'est d'ailleurs la conclusion des auteurs de l'étude.

- Caroline Moreau

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.

mars / avril 2007 n° 132 TRANSCRIPTASES
VIH et virus des hépatites

JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

code postal

ville

pays

abonnement

France, UE
autres pays

| | | | |
|------------------------|------|-------|-------|
| individuel | 38 € | 53 € | 1 an |
| | 60 € | 83 € | 2 ans |
| organismes | 53 € | 68 € | 1 an |
| | 83 € | 106 € | 2 ans |
| étudiants | 30 € | 45 € | 1 an |
| | 45 € | 76 € | 2 ans |
| abonnements de soutien | 76 € | 90 € | 2 ans |

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

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

Le « sérotriage », une hypothèse tangible

22

Pierre-Olivier de Busscher
Sida Info Service (Bordeaux)

L'hypothèse selon laquelle les personnes sélectionnent leurs partenaires sexuels en fonction du statut sérologique est-elle valide ?

Cette méta-analyse s'appuie sur différents types de données épidémiologiques et comportementales portant sur des hommes ayant des relations sexuelles avec des personnes de même sexe à San Francisco, sur une période allant de 1998 à 2004. L'analyse s'appuie sur quatre sources :

- la surveillance (déclaration obligatoire) des cas de syphilis primaires et gonococcies anorectales ;
- le calcul de l'incidence annuelle de la séropositivité au VIH dans les centres de dépistage anonyme ainsi que dans les cliniques anti-vénériennes parmi la file active des personnes demandant un test VIH ;
- la déclaration de pratiques anales non protégées avec une personne séropositive lors du counseling pré-test dans les mêmes lieux ;
- la déclaration de rapports anaux non protégés au sein de l'étude Stop Aids Project (SAP) recrutant ses participants dans des lieux gays. Ce travail trouve son origine dans un constat paradoxal : alors que le nombre de cas de gonococcies anorectales et, a fortiori, celui des syphilis primaires, sont en constante croissance, l'incidence annuelle de l'infection à VIH dans le lieu de l'enquête reste stable. Dès lors, dans un contexte où l'étude SAP indique une croissance des rapports anaux non protégés entre 1998 et 2004, à l'instar de la situation repé-

rée dans l'ensemble des pays industrialisés, les auteurs envisagent l'hypothèse que la mise en œuvre de stratégies de sérotriage chez les MSM permettrait d'expliquer ce paradoxe.

Données comportementales

Cette hypothèse semble confortée par les données comportementales recueillies à l'occasion du dépistage. Ainsi, le nombre de déclarations de rapports anaux non protégés avec une personne séropositive chute de 14,5 % à 9,7 % dans les consultations des centres de dépistage anonymes, et de 18,8 % à 6,2 % dans les cliniques anti-vénériennes. De même, les données SAP indiquent qu'après une croissance des déclarations de rapports non protégés avec des personnes de statut sérologique inconnu entre 1998 et 2001, celles-ci décroissent chez les séropositifs (2001 : 30,7 % des séropositifs déclaraient au moins un rapport non protégés avec des personnes de statut sérologique inconnu dans les 6 derniers mois ; 2004 : 21 %) et surtout chez les séronégatifs (2001 : 20,2 % des séronégatifs déclaraient au moins un rapport non protégés avec des personnes de statut sérologique inconnu dans les 6 derniers mois ; 2004 : 4 %).

► L'ensemble de ces données incline dès lors les auteurs à considérer que des stratégies de sérotriage, combinées à l'apparition de campagnes de prévention à destination des séropositifs à la fin des années 1990 et à l'efficacité de multithé-



Increases in sexually transmitted infections and sexual risk behaviour without a concurrent increase in HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco : a suggestion of HIV serosorting ?
Truong H.M., Kellogg T., Klausner J.D., Katz M.H., Dilley J., Knapper K., Chen S., Prabhu R., Grant R.M., Louie B., McFarland W.
Sex Transm Infect, 2006, 82, 461-466

**Selon ces données,
alors que les gonococcies
anorectales et les syphilis
primaires sont en constante
hausse, l'incidence annuelle
du VIH reste stable**

rapies, ont permis cette stabilisation des contaminations par le VIH alors que les IST connaissent une croissance importante. Internet, dans ce contexte, aurait également joué un rôle « facilitateur » permettant aux utilisateurs des sites de rencontres de dévoiler de manière « semi-anonyme » leur statut sérologique.

Limites des données

Les conclusions de Truong et al. posent différentes questions, que d'ailleurs les auteurs n'ignorent pas si l'on en juge par l'extrême prudence du texte tant sur le fond que sur la forme. En premier lieu, l'ensemble de la discussion des données connaît les limites inhérentes aux principes d'une méta-analyse : les différents recueils de données qui sont articulés ici ont en fait été construits avec des objectifs et des méthodes spécifiques. En outre, le recrutement des populations ne peut être considéré comme homogène entre des files actives de lieux de dépistages (donc des personnes faisant cette démarche) et l'échantillon de l'étude SAP réalisée par un recrutement sur les lieux gays. Les disparités que présentent de fait les trois échantillons tant du point de vue de l'origine ethnique que de ceux des lieux de résidence et de l'âge appellent en effet à la plus grande vigilance. Il est par ailleurs très regrettable que nous ne possédions pas des éléments sur le recours au dépistage de la population SAP qui aurait pu nous donner quelques indicateurs sur la possibilité ou non de superposer partiellement celle-ci avec les deux files actives. La seule indication donnée par les auteurs de ce point de vue est le résultat d'une étude récente montrant que 97 % de la population MSM de San Francisco avait déjà été testée, ce qui constitue d'ailleurs, selon les auteurs, un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse d'un recours à des stratégies de sérotriage.

¶ Toutefois, les auteurs précisent par ailleurs que dans cette population 34 % des hommes ont fait le test au cours des derniers 6 mois. Or l'étude de Mac Kellar¹, réalisée à partir des données de la Young Men Survey du CDC, montrait que la méconnaissance du statut sérologique était étroitement liée au fait d'avoir eu un résultat de test négatif de plus d'1 an. Le taux de 34 % de tests récents parmi les MSM

de San Francisco apparaît dès lors comme particulièrement bas pour justifier l'inscription du sérotriage comme stratégie à promouvoir.

Limites des interprétations

L'article fait de surcroît parfois des digressions curieuses. Constatant que les MSM déclarant des rapports passifs (« *receptive* ») non protégés avec un partenaire séropositif dans les files actives des lieux de dépistage sont toujours moins nombreux que ceux déclarant avoir des rapports actifs non protégés, les auteurs suggèrent qu'en plus du sérotriage, des hommes séronégatifs font le choix d'être actifs comme stratégie secondaire de réduction des risques. Cette assertion peut prêter à sourire. Il ne s'agit pas de remettre en question la dissymétrie du risque de contamination entre les deux postures ; mais imaginer que le principal déterminant pour les séronégatifs de leur rôle dans la pénétration anale soit de l'ordre d'un enjeu de santé publique relève d'une certaine candeur épidémiologique. On pourrait, par exemple, imaginer de manière assez vraisemblable que celui-ci aurait plus à voir avec des notions de préférence sexuelle, de fantasmes, de plaisirs...

¶ Mais le problème majeur de cet article est d'une autre nature. Il paraît en effet assez étonnant de souligner le rôle éventuel de stratégies de sérotriage dans une limitation des infections par le VIH alors que les courbes d'incidence annuelle présentent avant tout des tendances mineures (elles oscillent le plus souvent dans le même point de pourcentage) et variables (globalement, d'année en année, augmentation, baisse ou stabilité se succèdent et la courbe des centres de dépistage présente un profil inverse à celle des cliniques anti-vénéériennes). Ceci d'autant plus que la croissance des rapports non protégés dans la population SAP suit une trajectoire tout aussi fluctuante. En ce sens, la thèse centrale de l'article apparaît finalement comme oscillant entre « démonstration très fragile » et « pas de démonstration du tout ». La seule certitude qui finalement s'impose alors est que, dans un contexte de dégradation du niveau de prévention, accompagné de stratégies de sérotriage, les IST se multiplient. - Pierre-Olivier de Busscher

1 - Mac Kellar et al. « Unrecognized HIV infection, risk behaviours and perceptions of risk among young men who have sex with men : opportunities for advancing HIV prevention in the third decade of HIV/AIDS » JAIDS, 2005, 38(5), 603-14

Voir la note de lecture de Pierre-Olivier de Busscher dans Transcriptases n°122

VIH PARIS 2007, 29-31 MARS

- 2 **Vers de nouveaux outils de prévention ?**
- 4 **Avancées thérapeutiques**
- 5 **Gestion des complications**
- 6 **Vivre avec le VIH**

Catherine Bailly

EPIDEMIOLOGIE

- 8 **Décès de cause non-sida chez les personnes VIH+**

Charlotte Leurden

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

- 10 **Un traitement pour les dysplasies anales
au cours de l'infection à VIH ?**

Christophe Piketty

EPIDEMIOLOGIE

- 13 **Usage de drogue intraveineuse et risque
de recontamination par le VHC**

Tarik Asselah

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

- 15 **Des nouvelles de l'AASLD : perspectives
thérapeutiques et hépatites**

Stéphane Lévy

SANTE PUBLIQUE, SCIENCES SOCIALES

- 19 **Contraception hormonale et risque VIH**

Caroline Moreau

- 22 **Le « sérotriage », une hypothèse tangible**

Pierre-Olivier de Busscher

- 21 **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

rédaction :
melanie Heard
philippe Périn
secrétariat :
anne-sophie Woreth
comptabilité et abonnements :
amanda Baptista
nathalie De Oliveira
conception graphique :
vincent Perrotet
réalisation :
céline Debrenne
impression :
Stipa/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
laurence Morand-Joubert
christophe Piketty
brigitte Quenum
gilles Raquin
daniel Scott-Algara
aude Segond
caroline Semaille
laurence Weiss

président de Pistes :
michel Kazatchkine
fondateur :
didier Jayle
directeur de la publication :
antonio Ugdós
gilles Pitaloux
comité de rédaction :
nathalie Belzer
christophe Broqua
tiphaine Canarelli
sophie Chamaret
catherine Deschamps
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

