

Que l'on soit « gay friendly » ou pas, c'est en soi une « bonne » nouvelle; en ce 1^{er} décembre 2007, *Têtu*, le chiquissime mensuel gay et lesbien, n'a pas consacré moins de trente pages à la question clé du moment – « *Les gays luttent-ils toujours contre le sida ?* » C'est vrai qu'il est désormais permis d'en douter. Avec

une séroprévalence estimée à 13 %, soit presque autant qu'au Malawi, on relève deux fois plus de pratiques insertives non protégées chez les gays séropositifs que chez les séronégatifs (56 % vs 28 %)*. Selon les derniers chiffres InVS, le groupe de transmission homo- ou bisexuels masculins représente 29 % des nouveaux diagnostics; c'est le seul groupe de transmission qui ne recule pas sous le poids de la prévention.

Mais au-delà de la réalité comptable, le lexique proposé par *Têtu* et la parole « associative » qui l'accompagne ont aussi de quoi inquiéter. Il y est en effet question de « sérointerrogatif » de « sérotriage » et de « séroperversité »... Une séroconjugaison qui souffle dans le même sens: celui d'une mise en scène de pratiques hautement à risque de contamination, mais aussi de surcontamination ou de co-contamination. Et ce, au nom semble-t-il des libertés individuelles et/ou de l'identitaire. « Avec les sites bareback, y lit-on, les séropos ne sont pas confrontés à la commisération des séronégs... ». C'est dire !

Plus inquiétant encore, ce que l'on peut lire dans certaines autres publications gays: « Faire l'amour sans préservatif est quelque chose de très naturel. C'est l'endémie VIH qui ne l'est pas (...). Voir des personnes continuer à faire l'amour dans ce contexte, avec ou sans présé, c'est un signe de vitalité, de capacité à survivre dans un contexte défavorable »...

On l'a compris, les défenseurs de la prévention ont du pain sur la planche. Ceux qui ont fait du risque sexuel un fond de commerce, en revanche, peuvent apparemment compter hélas sur une certaine complaisance. L'un des défis majeurs de ces prochaines années sera de défendre la prévention, ciblée auprès des personnes à risque et des personnes séropositives, et de clarifier un cahier des charges de la réduction des risques dans les pratiques sexuelles. Afin, par là même, de déterminer si et comment il serait possible de récupérer dans les pratiques safer sex ceux qui, louvoyant entre déni et revendication identitaire du risque, se sentent abandonnés par les discours actuels de prévention.

A lire ce qui se dit ces temps-ci, on croirait révolu le temps du respect des personnes séropositives qui, plus de vingt ans après le début de l'épidémie, continuent à lutter intimement contre l'épidémie et à prôner un discours citoyen et responsable. C'est pourtant ainsi que vivent la majorité des personnes séropositives. Il est urgent de leur redonner la parole et la place qu'elles occupaient au début de l'épidémie – celle d'acteurs de santé publique. - Gilles Pialoux et Antonio Ugidos

* Enquête Presse Gay 2004

Fonction ovarienne et VIH

Isabelle Heard
Unité de Biologie de la Reproduction
Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

L'infection par le VIH est associée à des perturbations neurologiques, métaboliques, immunologiques ou inflammatoires qui peuvent avoir un retentissement sur le cycle menstruel et sur la réserve ovarienne.

Des résultats parfois contradictoires ont été rapportés sur le vieillissement des fonctions de reproduction de la femme séropositive. Deux études réalisées par la même équipe et sur les mêmes femmes avaient conclu à une insuffisance ovarienne précoce chez les femmes séropositives^{1,2}. Cependant, les critères utilisés pour définir la réserve ovarienne étaient discutables. Il s'agissait du rapport par les femmes de symptômes de ménopause, de l'étude du calendrier des règles, paramètres connus pour être sujets à des biais et pour leur imprécision, ou encore de dosages de la FSH.

Il existe d'autres critères plus fiables pour évaluer la réserve ovarienne, comme la qualité de la réponse à la stimulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Une résistance ovarienne à la stimulation dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation a été rapportée par plusieurs auteurs³⁻⁵. Cependant ces études ont été réalisées chez des femmes séropositives relativement âgées.

Après appariement sur l'âge, cette résistance à la stimulation persistait dans une étude⁵ alors qu'elle n'était plus retrouvée pour d'autres^{6,7}, ce qui conduisait les auteurs de ces deux dernières études à conclure que la réserve ovarienne n'est pas diminuée chez les femmes séropositives.

Hormone antimüllérienne

Un autre marqueur de la réserve ovarienne est depuis peu utilisé, il s'agit de l'hormone glycoprotéique antimüllérienne (AMH). L'AMH fait partie de la famille des facteurs de croissance B (TGF- β) et joue un rôle sur l'activité ovarienne. Chez la femme, elle est sécrétée par les cellules de la granulosa, elle régule le développement des follicules primordiaux. En période de reproduction, l'AMH est détectée à un taux constant au cours du cycle, et son taux plasmatique est corrélé à l'âge, au taux de FSH et au nombre de follicules antraux. C'est la déplétion des follicules ovariens qui définit le vieillissement des capacités de reproduction de la femme, elle est responsable d'une diminution de la fertilité et des sécrétions des hormones gonadiques stéroïdes. L'AMH est actuellement considérée



« Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women »
Seifer D.B., Golub E.T., Lambert-Messerlian G., Springer G., Holman S., Moxley M., et al.
Fertil Steril, 2007
[Epub ahead of print]

1 - Clark RA, Cohn SE, Jarek C, et al.
« Perimenopausal symptomatology among HIV-infected women at least 40 years of age »
J Acquir Immune Defic Syndr, 2000, 23(1), 99-100

2 - Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, et al.
« Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies »
J Infect Dis 2001, 184(10), 1325-7, Epub 2001 Oct 2

3 - Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, et al.
« Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases »
Hum Reprod Update, 2004, 10(2), 149-62

4 - Ohi J, Partisani M, Wittemer C, et al.
« Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience »
Hum Reprod, 2003, 18(6), 1244-9

5 - Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, et al.
« Outcome of ICSI in HIV-1-infected women »
Hum Reprod, 2005, 20(10), 2838-43

6 - Martinet V, Manigart Y, Rozenberg S, et al. « Ovarian response to stimulation of HIV-positive patients during IVF treatment : a matched, controlled study » *Hum Reprod*, 2006, 21(5), 1212-7

7 - Coll O, Suy A, Figueras F, et al. « Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART » *Aids*, 2006, 20(1), 121-3

8 - Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P, et al. « Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction » *Obstet Gynecol*, 2006, 108(6), 1423-31

Ces études devraient permettre de rassurer les femmes séropositives sur leurs capacités de reproduction et les inciter à ne pas négliger leur prise en charge gynécologique

comme un bon marqueur du vieillissement ovarien. Son taux décroît lorsque la femme avance en âge.

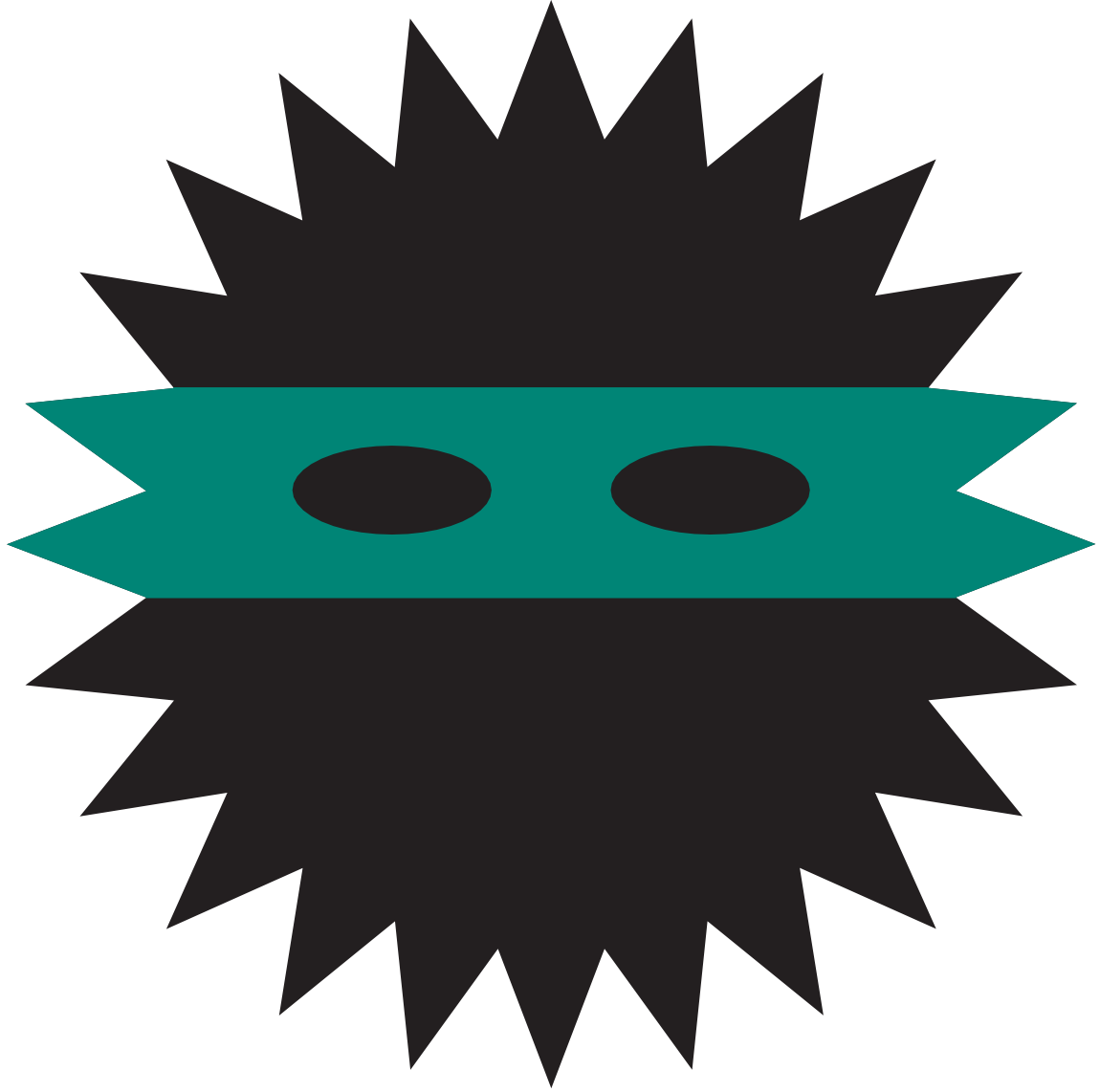
À partir de données recueillies dans le cadre de la cohorte américaine de femmes séropositives ou séronégatives à haut risque d'infection par le VIH, la WIHS, D. Seifer et al ont étudié la sécrétion d'AMH au cours du cycle dans les deux groupes de femmes et cherché à déterminer si le fait d'être infectée par le VIH influençait les taux d'AMH et donc était un facteur de vieillissement ovarien⁸. L'âge moyen des 263 femmes étudiées était de 37,1 ans. Seulement 8 % des femmes étaient de race blanche, les participantes avaient un indice de masse corporelle très élevé (29,1). Moins de 10 % n'avaient jamais été enceintes et 40 % avaient au moins trois enfants. La valeur moyenne de l'hormone antimullérienne était moins élevée chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives, quelque soit le moment du cycle où le dosage était effectué. Cependant dans une analyse multivariée prenant en compte l'âge, le fait d'être séropositive n'était pas associé à une augmentation du taux d'AMH ($p = 0,25$). Parmi les femmes séropositives, celles dont le taux d'AMH était supérieur à la médiane (1,03 ng/mL) étaient significativement plus âgées (moyenne d'âge 41,7 *versus* 32,6), plus souvent fumeuses et avaient été plus souvent enceintes. Comme dans la population générale, le taux d'AMH était le même tout au long du cycle. Il était également indépendant du nombre de CD4, de la charge virale, de la survenue d'un événement classant sida et du fait d'être sous traitement antirétroviral.

Pas de vieillissement ovarien

Cette étude est la première qui permette de répondre avec des données objectives à la question d'un vieillissement ovarien prématuré chez les femmes séropositives. Elle suggère que le vieillissement ovarien survient au même âge et montre que la concentration plasmatique de l'AMH est la même chez les femmes séropositives et chez les femmes séronégatives. Elle confirme également que le dosage d'AMH peut être fait à n'importe quel moment

du cycle pour évaluer la réserve ovarienne à la différences des autres marqueurs de l'activité gonadotrope (FSH, E2, Inhibin B). Il semble donc que ni l'infection par le VIH ni les traitements antirétroviraux n'accélèrent le vieillissement ovarien avec ses corollaires en terme de morbidité que sont l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires et l'atrophie urogénitale. Les cliniciens du VIH objecteront que les femmes qu'ils voient en consultation rapportent souvent des bouffées de chaleur pendant la nuit et une aménorrhée prolongée, symptômes « évidents » de ménopause. De fait, dans l'étude précitée, 14 % des femmes séropositives rapportaient des bouffées de chaleur nocturnes contre seulement 5 % des femmes séronégatives ($p = 0,04$). Dans une autre étude provenant de la même cohorte et portant sur 1 431 femmes, la survenue d'une aménorrhée supérieure à un an était deux fois plus fréquente chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives ($p = 0,02$), elle s'accompagnait d'une élévation de la FSH chez 69 % des femmes séronégatives et chez seulement 47 % des femmes séropositives⁸. Chez ces dernières, l'aménorrhée était due à différentes causes comme l'utilisation d'opiacés, une hypo-albuminémie, un antécédent d'événement classant sida, la pauvreté et le fait d'être d'origine non hispanique (c'est à dire probablement d'avoir un meilleur état nutritif que les autres groupes ethniques). Parmi les femmes âgées de plus de 45 ans en aménorrhée prolongée, 100 % des femmes séronégatives et seulement 75 % des femmes séropositives avaient un taux de FSH indiquant une ménopause. Ainsi les symptômes décrits par les femmes semblent devoir être rapportés à d'autres causes que la ménopause dans bon nombre de cas. Moins de la moitié des femmes séropositives en aménorrhée prolongée sont effectivement ménopausées alors que c'est le cas pour la plupart des femmes séronégatives. Ces études devraient permettre de rassurer les femmes séropositives sur leurs capacités de reproduction et les inciter à ne pas négliger leur prise en charge gynécologique. - Isabelle Heard

4



VIH - PRIMO-INFECTION

Primo-infection et prévention



« High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection »

B.G. Brenner, M. Roger, J.P. Routy, D. Moisi, M. Ntemgwa, C. Matte, J.G. Baril, R. Thomas, D. Rouleau, J. Bruneau, R. Leblanc, M. Legault, C. Tremblay, H. Charest, M.A. Wainberg; Quebec Primary HIV Infection Study Group.
JID 2007,195, 951-9

1 - Wawer MJ, Gray RH, Sewakambo NK, et al. « Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection in Rakai, Uganda » J Infect Dis, 2005,191,1403-9
Pillay D, Fisher M, « Primary HIV infection, phylogenetics, and antiretroviral prevention » J Infect Dis, 2005, 191, 924-5

Le rôle de la primo-infection VIH dans la propagation de l'épidémie a été souligné dès le début du sida, puisque dès les années 1985-1986, des modélisations ont été faites, notamment à partir de la cohorte MACS, sur l'importance qu'ont pu jouer les primo-infections dans les épidémies survenues au sein de la communauté gay de San Francisco ou Philadelphie.

Depuis ces études princeps, le sujet n'avait été que rarement évoqué, jusqu'à quelques publications récentes au Nord mais aussi au Sud qui réactualisent ce thème. Dans la province de Rakai, en Ouganda, une étude de 2005 a montré que 43,8 % des nouvelles transmissions apparaissaient chez des couples sérodifférents 10 à 15 mois après la séroconversion du patient source au sein du couple¹.

Par ailleurs, l'étude récente issue du groupe canadien de Marc Wainberg montre, parallèlement, que 50 % de l'ensemble des nouveaux cas d'infection du VIH identifiés dans le contexte du programme de génotypage du Québec et des études de cohorte sur la primo-infection, peuvent être attribués aux personnes

Gilles Pialoux
Pistes (Paris)

qui ont elles-mêmes été infectées très récemment par le VIH. C'est en effet un article publié tout récemment dans le *Journal of Infectious Diseases* qui présente des résultats particulièrement saisissants. Ce travail a été réalisé à partir des séquences *pol* issues de la cohorte québécoise de primo-infection, soit 215 patients (1998-2005) et du programme de génotypage national, soit 481 patients (2001-2005). Le principe du travail a été de réaliser une analyse phylogénétique qui permet d'établir si une infection VIH survient au sein d'un groupe d'individus qui semblent partager des séquences de VIH liées. Ceci indiquant que des infections multiples peuvent survenir par cascades (cluster) de contaminations au sein d'une population.

Jusqu'à 17 contaminations par personne source

Cette analyse a porté sur 717 séquences, issues soit d'infections récentes ou primo-infections, incluant 593 sous-types B, 65 infections de sous-types non B, en comparaison phylogénétique. La moitié (293/593) des patients éva-

6

luables en arbre phylogénétique au sein du groupe des primo-infectés sont liés à 75 « clusters » différents de transmission. Les autres (300/593) présentent a priori des séquences uniques. En d'autres termes, près de 50 % des contaminations seraient des contaminations de proximité à partir de patients ayant eu une primo-infection et qui auraient été accessibles, de fait, à la fois à une prise en charge thérapeutique et à des messages de prévention spécifique. L'analyse de ces « clusters » montre que cela concerne 2 à 17 contaminations par personne source. Parmi ces contaminations, 49 % concernent un cas-index pour 2 à 4 cas secondaires et 51 % de ces « clusters » sont liés à $8,8 \geq 3,5$ transmissions par cas-index. L'analyse phylogénétique est, par ailleurs, suffisamment importante dans le temps (1997-2005) pour poser avec force la question de la nécessité d'une prévention ciblée.

Les caractéristiques ont été analysées en comparant le groupe de « clusters » de transmission versus ceux pour lequel il n'y a pas eu de transmission. Il n'y a pas de différence significative sur les facteurs de risque entre les deux groupes (« clusters » ou non) en termes de modes de transmission (*ie* homo, hétéro, usagers de drogues...), de comportements à risques et sur le nombre de partenaires. Il est clair que cette différence entre les deux groupes n'est pas attribuée à une différence en termes de comportements, notamment, sexuels et que l'effet « cluster » est bien induit par l'augmentation du risque de transmission dans la période de primo-infection.

Qui plus est cette étude ne concerne pas uniquement des homosexuels masculins (57 %) mais aussi des usagers de drogues par voie intraveineuse (25 %) et des hétérosexuels (7 %). En effet il est parfaitement reconnu que la primo-infection représente une période de haut risque en raison de charges virales extrêmement élevées, et cela a été démontré chez les couples homosexuels en Afrique et chez les couples du Nord hétérosexuels sérodiscordants. Au delà de la qualité du travail scientifique, cette publication et l'éditorial qui y est adjoint dans *JID*, soulèvent deux questions essentielles.

Initiation du traitement

En premier lieu, il conviendrait de reposer la question de l'initiation d'un traitement. Les recommandations actuelles tant aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en France fixent l'initiation d'un traitement antirétroviral uniquement sur le critère du rapport bénéfice/risque individuel, donc sur les CD4 du patient. Une seule étude en cours actuellement évalue l'impact qu'une initiation d'un traitement antirétroviral plus précoce aurait sur une éventuelle prévention de la transmission chez les couples sérodiscordants. Il est vrai que le potentiel effet positif que l'augmentation du nombre de patients sous traitement aurait sur la transmission sexuelle du VIH pourrait avoir pour contrepartie négative une possible augmentation de souches multirésistantes en circulation dans les pays ayant accès aux antirétroviraux.

Prévention

Ces données concernant le lien entre les « clusters » de primo-infections et d'infections récentes et l'augmentation de transmission du VIH sont si clairement pertinentes dans d'autres études, qu'elles pourraient imposer un changement de paradigme concernant le traitement de la primo-infection. En effet, la balance bénéfices/risques de l'indication du traitement de la primo-infection a toujours été évaluée sur un critère individuel, en termes de réponse virologique, de réponse immunologique et d'histoire naturelle de l'infection à VIH. Mais pas en termes collectifs. Et cela mérite d'être évalué. Le traitement de la primo-infection à grande échelle ne faciliterait-il pas la diminution de la contamination chez les patients de couples discordants ? Voilà une question de santé publique pour les années à venir. - Gilles Pialoux

50 % de l'ensemble des nouveaux cas d'infection du VIH identifiés peuvent être attribués aux personnes qui ont elles-mêmes été infectées très récemment par le VIH

La moitié (293/593) des patients évaluables en arbre phylogénétique au sein du groupe des primo-infectés sont liés à 75 « clusters » différents de transmission

VIH - VHB - VHC

Ac anti-HBc, avec ou sans VHC, et risques d'hépatocarcinome

7



« Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of US women »

A.L. French,
E. Operskalski,
M. Peters, et al.
J Infect Dis. May 15 2007;
195(10):1437-1442



« Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study »

K. Ikeda, H. Marusawa,
Y. Osaki, et al.
Ann Intern Med. May 1
2007;146(9):649-656

Deux articles récents traitent l'un de l'épidémiologie des Ac anti-HBc isolés dans la population VIH, et l'autre du risque d'hépatocarcinome chez les patients infectés par le VHC et porteurs d'Ac anti-HBc.

L'infection VHB occulte est définie par la présence d'ADN VHB dans le tissu hépatique (\pm dans le sérum) et la négativité de l'AgHBs, avec ou sans la présence des autres marqueurs sérologiques témoignant d'une infection passée, comme les Ac anti-HBc et/ou les anticorps anti-HBs.

De nombreuses études faites au Japon ou en Europe ont montré une prévalence plus élevée de l'hépatite B occulte en cas d'infection VHC.

French et al.

L'étude de French *et al.* évalue les facteurs prédictifs associés à la présence d'Ac anti-HBc isolés dans une cohorte de femmes (988 VIH+ et 196 VIH-) en comparant les femmes ayant des

Firouzé Bani-Sadr
Service des maladies infectieuses
Hôpital Tenon (Paris)

Ac anti-HBs isolés à celles ayant des Ac anti-HBc et des Ac anti-HBs.

Parmi les 1 192 femmes ayant un AgHBs négatif et des Ac anti-HBc positifs, 490 (41 %) avaient des Ac anti-HBc isolés et 702 (59 %) avaient des Ac anti-HBc et des Ac anti-HBs positifs. Parmi les 490 femmes ayant des Ac anti-HBc isolés, la quantification de l'ADN VHB faite dans 452 cas, était positive (seuil 200 copies) dans 8 cas (1,8 %). Ces 8 femmes ont été exclues de l'analyse. En analyse univariée, l'infection par le VIH, l'infection par le VHC avec ou sans répllication virale VHC, un antécédent de toxicomanie, un nombre de partenaires sexuels supérieur à 10, des ALAT élevées et une charge virale VIH > 100 000 copies/ml étaient associés à la présence d'Ac anti-HBc isolés. En analyse multivariée, l'infection par le VIH (OR= 1,8; IC_{95%} [1,1-2,8]; p = 0,01), un antécédent de toxicomanie (OR = 1,7; IC_{95%} [1,1-2,6]; p = 0,02), un nombre de partenaires

sexuels supérieur à 10 (OR = 1,7; IC_{95%} [1,1-2,5]; p = 0,01), une charge virale VIH > 100 000 copies/ml (OR = 1,7; IC_{95%} [1,0-2,7]; p = 0,03) et une répllication virale VHC (et non le statut VHC positif sans répllication virale VHC) (OR = 1,7; IC_{95%} [1,1-2,8]; p = 0,02) restaient associés à la présence d'Ac anti-HBc isolés.

Résultats

Cette étude montre ainsi que les Ac anti-HBc isolés (sans répllication virale VHB dans le sérum) étaient associés à une répllication virale VHC alors que la séropositivité VHC en soi ne constituait pas un facteur de risque, suggérant une inhibition de la réponse immunitaire anti-VHB par la répllication virale VHC. A ce titre, la comparaison du taux des Ac anti-HBs entre les femmes VHC+ et les autres montrait un taux d'Ac anti-HBs plus faible chez les femmes VHC+ (88,4 mUI/ml *versus* 351,1 mUI/ml, p < 0,001), confirmant le résultat d'autres études montrant une moins bonne réponse à la vaccination VHB chez les patients infectés par le VHC.

▀ Cette étude confirme également la prévalence élevée des Ac anti-HBc dans la population VIH+ (43%), comparable à celle retrouvée en France (37,6 %). L'infection par le VIH était un facteur de risque indépendant associé aux Ac anti-HBc isolés. Il s'agit de la première étude montrant que l'infection par le VIH constitue un facteur de risque indépendant de la coinfection par le VHC. Le rôle de la dysfonction de la réponse immunitaire et la moindre durabilité de la réponse anti-HBs sont probablement en cause. Certaines conséquences cliniques de ce profil sérologique sont connues, comme le risque de réactivation de l'hépatite B, en cas d'immunodépression sévère, lors de l'initiation d'un traitement antirétroviral, à l'arrêt de la lamivudine, en cas d'apparition de résistance à la lamivudine, et en cas de traitement de la coinfection VHC. En revanche, le risque de progression de la fibrose et d'hépatocarcinome, notamment en cas de coinfection VHC, n'a pas été étudié.

Ikeda *et al.*

Dans la population non infectée par le VIH, l'infection VHB occulte peut être à l'origine :

– d'un tableau d'hépatite B aigue chez le rece-

veur suite à une transfusion sanguine et ou à une transplantation d'organe;

– d'une réactivation VHB parfois sévère en cas d'immunodépression;

– d'une augmentation du risque de progression vers la cirrhose.

Des études rétrospectives ont également suggéré que l'hépatite B occulte augmentait le risque d'hépatocarcinome chez les patients porteurs d'une hépatite C chronique. Ainsi dans une étude portant sur 2014 patients porteurs d'une hépatite C chronique, la prévalence des Ac anti-HBc était de 60 % chez les patients ayant développé un hépatocarcinome 3.

Ikeda K *et al.* ont évalué dans une étude prospective le risque de survenue d'un hépatocarcinome chez les patients ayant une hépatite C chronique et porteurs d'anticorps anti-HB. De mai à juin 1995, 872 patients ayant une sérologie VHC positive, un AgHBs et un ADN VHB sérique négatifs ont été inclus dans une cohorte prospective et suivis jusqu'en mai 2005. Les patients bénéficiaient d'un bilan biologique incluant le dosage de l'aFP et d'une échographie hépatique tous les 3 à 6 mois. Une histologie hépatique était réalisée dans 384 cas. Chez les 488 autres patients, le diagnostic de cirrhose était posé en utilisant le score discriminant de cirrhose qui est basé sur 3 variables (plaquettes, rapport ALAT/ASAT et temps de prothrombine). A l'inclusion, 275 (31,5 %) patients étaient porteurs d'une cirrhose; 141 avaient des anti-HBc positifs (52,2 %). Parmi les patients non cirrhotiques (n = 576), les anti-HBc étaient positifs dans 251 cas (43,6 %). Deux cents vingt quatre patients ont été traités par interféron : 53 (23,7 %) avec une réponse virale prolongée, 39 (17,4 %) avec une rechute et 132 (58,9 %) avec une non réponse. La proportion de patients ayant des anti-HBc positifs était plus élevée (OR = 8,6) chez les patients cirrhotiques comparée aux patients non cirrhotiques. Parmi les patients anti-HBc positifs, les Ac anti-HBs étaient également positifs dans 46,6 % des cas.

Un hépatocarcinome était diagnostiqué dans 237 (28 %) cas dans un délai médian de 4,66 ans (± 2,67) : 143 (53%) cas chez les patients cirrhotiques et 94 (16,3 %) chez les patients non cirrhotiques. L'incidence cumulée

1 - Marusawa H, Osaki Y, Kimura T, et al.
« High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan »
Gut, 1999, 45(2), 284-288

2 - Pollicino T, Raffa G, Costantino L, et al.
« Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma »
Hepatology, 2007, 45(2), 277-285

de survenue d'un hépatocarcinome était de 11 % à 3 ans, 18,1 % à 5 ans, 29 % à 7 ans et de 45,6 % à 10 ans. Parmi les patients cirrhotiques, l'hépatocarcinome était diagnostiqué chez 85/141 (60,3 %) patients ayant des anticorps anti-HBc et chez 58/129 (45,0 %) patients sans aucun marqueur sérologique VHB positif. Parmi les patients non cirrhotiques et répondants à l'interféron, aucun patient anti-HBc négatifs n'a développé un hépatocarcinome comparé à 4 patients anticorps anti-HBc positifs.

▮ Les facteurs suivants ont été inclus dans l'analyse multivariée : la présence d'anticorps anti-HBc, le sexe, l'âge, la consommation de tabac et d'alcool et la réponse au traitement par interféron. Chez les patients cirrhotiques, la présence d'anticorps anti-HBc était associée au risque d'hépatocarcinome (RR = 1,58 ; IC_{95%} [1,12-2,22]). Le risque ne différait pas entre les patients ayant des Ac anti-HBc isolés et ceux ayant des anti-HBc et des Ac anti-HBs positifs. Chez les patients non cirrhotiques, le sexe masculin, l'âge > 64 ans, le tabac et l'absence de réponse à l'interféron étaient associés au risque d'hépatocarcinome. L'absence des anti-HBc comme facteur de risque pour l'hépatocarcinome dans ce dernier groupe pourrait s'expliquer par une plus faible incidence de l'hépatocarcinome et par une durée de suivi trop courte.

Résultats

Cette étude prospective montre que la présence des Ac anti-HBc est associée à une augmentation de risque d'hépatocarcinome chez les patients ayant une hépatite C chronique, même en cas de réponse virale VHC prolongée obtenue sous traitement anti-VHC. Le bénéfice clinique de la réponse virologique VHC soutenue a déjà été montré avec une baisse de l'incidence de l'hépatocarcinome mais ceci uniquement chez les patients n'ayant jamais été exposés au VHB. En effet, le génome du VHB est retrouvé dans le tissu tumoral hépatique des patients VHC positifs, anti-HBc positifs et AgHBs négatif, même chez ceux ayant eu une réponse virologique VHC soutenue. Les mécanismes impliqués dans l'hépatocarcinogenèse de l'hépatite B occulte ne sont pas connus. Le génome viral présent chez ces patients ne

semble pas différer de celui retrouvé chez les patients AgHBs positifs¹. Ainsi, l'analyse et la comparaison de l'ensemble du génome viral présent chez des patients ayant développé un hépatocarcinome, et ayant soit une hépatite B occulte soit un AgHBs positif, n'a pas mis en évidence de mutations majeures pouvant expliquer notamment l'absence de synthèse de l'AgHBs. Par ailleurs, les souches virales avaient une capacité répliquative normale *in vitro*, et étaient notamment capables de synthétiser l'AgHBs, suggérant que les facteurs liés à l'hôte plutôt que des facteurs viraux expliqueraient le contrôle de la répliquon virale au cours de l'hépatite B occulte².

▮ Ainsi, l'infection VHB latente semble jouer un rôle majeur dans le développement d'un hépatocarcinome chez les patients porteurs d'une hépatite C, même guérie. La population VIH positive est celle la plus touchée par la coinfection VHC et VHB. Par ailleurs, la prévalence des Ac anti-HBc isolés y est élevée, particulièrement en cas de coinfection VHC. L'impact des Ac anti-HBc isolés sur le risque d'hépatocarcinome n'a pas encore été évalué dans cette population. Néanmoins, compte tenu d'une incidence plus élevée de l'hépatocarcinome chez les patients VIH+ et à la lumière de ces données, les cliniciens doivent être vigilants dans le dépistage de l'hépatocarcinome chez les patients VHC positifs et anti-HBc positifs, guéris ou non pour le VHC. - **Firouzé Bani-Sadr**

Le génotype 4 du VHC à la française

10

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

Initialement surtout présent au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, le génotype 4 du virus de l'hépatite C est connu de longue date mais reste minoritaire en France.

Les grandes études thérapeutiques pivotales de l'hépatite C chez les sujets mono-infectés ont le plus souvent ignoré ou n'ont pas pu analyser les résultats du traitement antiviral du fait d'effectifs réduits dans ce sous-groupe.

L'augmentation croissante de patients contaminés par ce génotype a conduit Roulot *et al.* à réaliser la première étude française spécifiquement consacrée aux hépatites virales C de génotype 4. Il s'agit d'une étude rétrospective nationale multicentrique (19 centres) ayant inclus entre 1995 et 2004 1 532 patients.

La cohorte

Ces patients ont été répartis en 3 groupes. Le groupe 1 rassemble des patients infectés en France (n = 1 056, 69 %). Dans le groupe 2 sont rassemblés des migrants originaires d'Egypte

(n = 227, 15 %), et dans le groupe 3 des migrants provenant d'Afrique subsaharienne (n = 249, 16 %).

Il y avait significativement plus d'hommes dans le groupe 1 et 2 que dans le groupe 3. Les sujets du groupe Afrique étaient significativement plus âgés (50 ans, contre 44 et 45 dans les groupes 1 et 2).

Le mode de contamination était un usage de drogue par voie intraveineuse pour 56 % du groupe 1. Comme l'avaient montré des études antérieures, une majorité de sujets du groupe Egypte (62 %) avait reçu un traitement parentéral contre la bilharziose dans l'enfance ou l'adolescence (7 % de ce groupe avaient été transfusés). Dans le groupe Afrique, 21 % avaient reçu des transfusions.

La durée moyenne depuis la contamination était estimée pour 72 % des sujets à 21 ans



« Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection »
Roulot D., Bourcier V., Grando V., Deny P., Baazia Y., Fontaine H., Bailly F., Castera L., De Ledinghen V., Marcellin P., Poupon R., Bourliere M., Zarski J.-P., Roudot-Thoraval F., Observational VHC4 Study Group.
Journal of Viral Hepatology, 2007, 14(7), 460-7

Cet étude est la première étude française spécifiquement consacrée aux hépatites virales C de génotype 4, qui concernent de plus en plus de patients

(significativement plus longue dans le groupe Egypte, 27 ans).

Les sujets du groupe France avaient significativement moins souvent un diabète et leur index de masse corporelle était significativement plus bas.

Une coinfection avec le VIH était plus fréquente dans le groupe France que dans les 2 autres : 10,6 % contre 0,8 et 5,3 %. A l'inverse, une coinfection avec le VHB (définition non précisée) était significativement plus fréquente dans le groupe Afrique (4,8 % *versus* 2,5 et 1,9 % respectivement dans les groupes 1 et 2).

Une biopsie du foie préthérapeutique était disponible pour 1 205 patients : l'activité et l'existence d'une cirrhose étaient significativement plus importantes dans le groupe Egypte (29,8 % de cirrhoses) mais la distinction entre la fibrose d'origine virale ou conséquence de la bilharziose était impossible.

La moitié des patients inclus (742) a été traitée mais seuls les résultats des 265 patients qui ont reçu le traitement de référence actuel (interféron pégylé et ribavirine, tous pendant 48 semaines) ont été analysés. Ces 265 patients n'avaient pas de caractéristiques épidémiologiques différentes de ceux non traités, en dehors de la consommation d'alcool et de l'existence d'une coinfection VHB ou VIH (détails non fournis).

Une grande majorité (93,5 %) des patients du groupe Egypte étaient infectés par le génotype 4a (54,8 % pour le groupe France) et 7 sous-types différents étaient présents dans le groupe Afrique, sans sous-type majoritaire.

La réponse virologique prolongée (RVP) globale était de 43,4 %, plus importante dans le groupe Egypte (54,9 % *versus* 40,3 et 32,4 ; p = 0,046).

La RVP était aussi significativement plus élevée chez les patients égyptiens indépendamment du score de fibrose (chez les sujets F3-F4 : 46,4 % *versus* 21,2 et 27,3). Le sous-type 4a était lié à une meilleure réponse.

En analyse multivariée, deux facteurs étaient associés avec une meilleure réponse : l'origine égyptienne et l'absence de fibrose sévère.

Résultats

Bien que rétrospective, cette première étude française permet de mieux cerner les caracté-

ristiques des patients infectés par un VHC de génotype 4. Ce génotype, minoritaire en France, pourrait avoir une prévalence croissante dans les prochaines années du fait des modes de transmission. A ce propos, l'usage de drogues par voie intraveineuse (10 % des sujets du groupe France) est comparable avec les données des cohortes des sujets coinfectés VIH-VHC de génotype 4.

Comme cela était suspecté depuis plusieurs années, cette étude confirme que la réponse au traitement de 48 semaines est globalement comparable à celle du génotype 1. La réponse au traitement est paradoxalement meilleure dans le groupe de patients ayant une fibrose plus sévère (groupe Egypte, avec cependant une fibrose possiblement de cause à la fois virale et parasitaire).

Le sous-type 4a semble associé à une meilleure réponse, mais ceci a actuellement peu d'applications pratiques. Il existe peu d'études thérapeutiques spécifiquement consacrées au traitement des patients infectés par un VHC de génotype 4. Seules 3 études thérapeutiques spécifiques ont été publiées¹⁻³. Il est d'ailleurs intéressant de noter que dans l'étude de Kamal *et al.*², étude randomisée contrôlée avec le plus gros effectif (n = 287), les résultats d'un traitement de 36 semaines étaient équivalents à ceux d'un traitement de 48 semaines (66 *versus* 69 %).

Par ailleurs, Diago *et al.*³ ont montré que la posologie de ribavirine semble importante avec résultat optimal dans le groupe 1 200 mg. Cette analyse n'est pas faite dans les 2 études précédentes (dans l'étude de Roulot *et al.*, la posologie moyenne était de 1 000 mg dans les 3 groupes).

Les résultats du traitement des sujets mono-infectés par un VHC de génotype 4 paraissent plutôt intermédiaires à ceux de génotype 1 et 2/3. En l'absence de données scientifiques solides, il a été admis que le génotype 4 devait être pris en charge comme le génotype 1 (48 semaines de traitement). Des études thérapeutiques spécifiques seraient bien sûr bienvenues, notamment pour évaluer les résultats d'un traitement de 36 semaines. - Stéphane Lévy

1 - Hasan F, Asker H, Al-Khaldi J, et al. « Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 » *Am J Gastroenterol.*, 2004, 99(9), 1733-7

2 - Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, et al. « Peginterferon (alpha)-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4 : impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response » *Gut.*, 2005, 54(6), 858-66

3 - Diago M, Hassanein T, Rodés J, et al. « Optimized virologic response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon-alpha2a and ribavirin » *Ann Intern Med.*, 2004, 140(1), 72-3

Réponse immune du VHC chez les patients coinfectés : quels effets des drogues, y compris de l'alcool ?

12

Aurélie Schnuriger
Laboratoire de virologie UPRES EA 2387
Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

L'intensité de la réponse immune spécifique du VHC influence l'évolution clinique de l'hépatite C. Cette étude présente l'originalité de décrire les réponses immunes spécifiques du VHC selon que les patients consomment ou non des drogues par voie injectable ou de l'alcool ; les effets de ces substances ont été observés sur des patients mono-infectés par le VHC et coinfectés par le VHC et le VIH.

La plupart des sujets coinfectés par le VIH et le VHC ont acquis ces deux virus par injection parentérale de drogue. Le virus de l'hépatite C n'est pas considéré comme cytopathique ; l'inflammation du foie et la fibrose se développant chez les sujets infectés de façon chronique par le VHC sont dues principalement

à la réponse immune anti-VHC. De manière paradoxale, au cours de la coinfection par le VIH, l'immunosuppression est associée à une progression plus rapide de la maladie hépatique, ce qui souligne l'importance de la qualité de la réponse immune autant que de sa quantité. Les réponses immunes spécifiques du VHC influent potentiellement sur l'évolution clinique de l'hépatite : en effet le maintien de réponses productrices d'IFN γ permet une progression plus lente vers la fibrose hépatique¹. Il a été montré auparavant par la même équipe que des réponses immunes anti-VHC plus fortes sont potentiellement liées à une fibrose et une inflammation limitées². Un autre point important, qui n'est pas discuté dans cette étude, est l'implication controversée des réponses immunes anti-VHC dans l'efficacité du traitement du VHC.



« Effect of exposure to injection drugs or alcohol on antigen-specific immune responses in HIV and hepatitis C virus coinfection »
C.S. Graham, A. Wells, E.M. Edwards, T. Herren, S. Tumilty, S.O. Stuver, J.H. Samet, D. Nunes, C.R. Horsburgh Jr, M.J. Koziel
J Infect Dis., 2007, 195(6), 847-56

1 - Kamal SM, Graham CS, He Q, et al.
« Kinetics of intrahepatic hepatitis C virus (HCV) - specific CD4+ T cell responses in HCV and Schistosoma mansoni coinfection : relation to progression of liver fibrosis »
J Infect Dis., 2004, 189, 1140-50

2 - Graham CS, Wells A, Liu T, et al.
« Antigen-specific immune responses and liver histology in HIV and hepatitis C coinfection »
AIDS, 2005, 19, 767-73

Une forte consommation d'alcool chez les sujets coinfectés est un facteur de risque connu de progression vers la fibrose sévère, par des mécanismes encore non élucidés. En revanche, l'effet de l'alcool et de la prise de drogues par voie injectable sur les réponses immunes spécifiques du VHC n'avait pas été étudié auparavant, bien que ceci concerne une proportion non négligeable des patients. De plus l'impact relatif sur les réponses immunes anti-VHC de la coinfection VIH, par rapport à la prise de drogues ou d'alcool, était également une question d'intérêt.

¶ Dans cette étude, parmi 57 patients mono-infectés par le VHC et 84 patients coinfectés par le VHC et le VIH, 35 étaient consommateurs de drogues injectables, 53 étaient consommateurs d'alcool et 53 déclaraient ne consommer ni l'un ni l'autre. Les effectifs étudiés sont donc relativement importants. Les réponses immunes ont été évaluées par méthode Elispot avec détection de la production par les lymphocytes des patients de 3 cytokines, interféron gamma (IFN γ), interleukine 10 (IL-10) et Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), en réponse à la stimulation antigénique par des protéines recombinantes du VHC.

Prise de drogues injectables

Globalement, la production d'IFN γ et de TNF α mesurée contre les antigènes du VHC était plus élevée chez les sujets mono-infectés VHC que chez les coinfectés VIH-VHC. Ces résultats confirment des études déjà publiées sur l'influence du statut VIH sur les réponses immunes spécifiques du VHC³, et montrent que cette influence est variable selon les cytokines étudiées, l'immunosuppression altérant le plus la production d'IFN γ .

Sans distinction des mono- et coinfectés, les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse montraient des productions plus élevées des 3 cytokines IFN γ , IL-10 et TNF α en réponse à l'antigène de rappel Candida, alors qu'aucune différence significative n'était observée contre l'antigène de rappel Tétanos; en réponse aux antigènes du VHC, les réponses étaient plus fortes chez les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse pour la production d'IL-10, et de TNF α pour certains antigènes. Parmi les sujets

coinfectés uniquement, les réponses contre la somme des antigènes du VHC étaient plus fortes en IFN γ et en IL-10 chez les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse que chez les non utilisateurs. Il a été vérifié que cette augmentation de la production d'IL-10 n'était pas liée directement au degré d'immunosuppression via une déviation vers un profil cytokinique Th2; en effet dans cette étude le groupe des utilisateurs de drogues coinfectés présentaient des taux de lymphocytes T CD4 sanguins plus bas que les groupes comparateurs.

Consommation d'alcool

Sans distinction des patients mono- et coinfectés, les consommateurs d'alcool montraient uniquement une production plus élevée d'IL-10 contre Candida et la protéine non structurale NS5 du VHC. Parmi les coinfectés, les réponses IFN γ , IL-10 et TNF α n'étaient pas différentes contre l'antigène Candida et les protéines du VHC entre les consommateurs d'alcool et les témoins non-utilisateurs. Aucune différence n'apparaissait en considérant les réponses immunes des consommateurs occasionnels ou de quantités importantes d'alcool; ni parmi les coinfectés entre les sujets ayant une charge virale VIH inférieure à 400 copies/ml (plus fréquent chez les consommateurs d'alcool) ou supérieure à 400 copies/ml. En résumé, dans cette étude la prise de drogues par voie intraveineuse semblait affecter les réponses IFN γ et IL-10 anti-VHC plus que la consommation d'alcool.

Limitations de l'étude

¶ Comme dans toute étude des réponses immunes spécifiques du VHC, les auteurs détectent souvent des productions de cytokines très faibles en réponses aux antigènes du VHC, notamment pour l'interféron gamma et surtout chez les patients coinfectés par le VIH. Les résultats sont considérés ici comme interprétables grâce à l'utilisation d'un seuil de détection très bas, fixé à 10 Spot Forming Cell (SFC) par million de cellules (alors qu'il est plus classiquement fixé à 50 SFC/million), que les auteurs indiquent comme déterminé sur 9 donneurs sains.

La production d'IFN γ est considérée comme le reflet des fonctions immunes effectrices.

3 - Anthony DD, Yonkers NL, Post AB, et al. « Selective impairments in dendritic cell-associated function distinguish hepatitis C virus and HIV infection » *J Immunol*, 2004, 172, 4907-16

Cependant il est admis que cette production est altérée par la coinfection par le VIH, comme retrouvé dans cette étude, et cette influence du VIH semble plus importante sur les réponses immunes anti-VHC que celle des autres facteurs confondants analysés ici. Dans cette étude, la détection d'IFN γ a été complétée par la détection de la production d'interleukine 10 et de TNF α , ce qui permettait d'élargir les profils de réponses immunes analysés; la production d'IL-10 n'était pas différente entre les patients mono- et coinfectés.

La consommation d'alcool semble ici influencer faiblement les réponses immunes spécifiques du VHC; ces résultats sont néanmoins à nuancer, puisque peu de sujets étaient considérés comme forts consommateurs d'alcool dans cette étude. D'autre part, la consommation de drogues par voie intraveineuse ou d'alcool était uniquement déterminée sur questionnaire, de même que le statut « non-utilisateur ».

En conclusion, une question originale était posée ici, portant sur l'identification de facteurs confondants pour l'étude des réponses immunes spécifiques du VHC. Ces réponses immunes sont difficiles à étudier, d'intensité souvent faible principalement en cas de coinfection par le VIH. Cette étude montre des réponses immunes spécifiques du VHC relativement augmentées chez les sujets consommateurs de drogues par voie intraveineuse, associées à des réponses immunes augmentées contre l'antigène de rappel Candida, sans que ce dernier point soit discuté. Les études immunologiques des réponses immunes cellulaires spécifiques du VHC seraient donc susceptibles d'être biaisées si la consommation concomitante de drogues par voie intraveineuse n'est pas considérée. Les mécanismes impliqués dans les interactions entre réponses immunes anti-VHC et opiacés restent à élucider. - Aurélie Schnuriger

Points-clés

Les patients coinfectés par le VIH et le VHC ont des réponses immunes spécifiques du VHC plus faibles que les patients mono-infectés par le VHC, en termes de production d'IFN γ et de TNF α , mais pas en ce qui concerne la production d'IL-10.

Les usagers de drogues par voie veineuse, même coinfectés par le VIH, montrent des réponses immunes IFN γ et IL-10 spécifiques du VHC plus élevées que les non-utilisateurs.

L'effet sur les réponses immunes spécifiques du VHC d'une consommation concomitante d'alcool semble limité.

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.

décembre 2007 n° 134 **TRANSCRIPTASES**
VIH et virus des hépatites

JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

ville

pays

abonnement	France, UE	autres pays
	individuel	38 € 60 €
organismes	53 € 83 €	68 € 106 €
	étudiants	30 € 45 €
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

Sécurité sanitaire : quels outils pour une solidarité mondiale ?

Mélanie Heard
Pistes (Paris)

Jamais auparavant dans l'histoire la sécurité sanitaire mondiale n'avait autant été tributaire de la solidarité internationale.

C'est le message du Rapport sur la santé dans le monde, *Un avenir plus sûr*, publié par l'OMS en août. Au moment où le monde est confronté à nombre de menaces nouvelles ou récurrentes, le Rapport sur la santé dans le monde de cette année s'est fixé un objectif ambitieux : montrer comment, par une action collective de santé publique au niveau international, il est possible de créer, pour l'humanité, les conditions d'un avenir plus sûr.

Alors que, depuis 1967, ce sont au moins 39 agents pathogènes nouveaux qui ont été identifiés, parmi lesquels le VIH, les virus des fièvres hémorragiques Ebola et Marburg et le SRAS, aujourd'hui des menaces séculaires, comme la grippe pandémique, le paludisme ou la tuberculose, continuent de peser sur la santé mondiale. « *La sécurité sanitaire internationale est à la fois une aspiration collective et une responsabilité mutuelle. La diplomatie, la coopération,*

la transparence et la préparation en sont les nouveaux mots d'ordre. Compte tenu de la vulnérabilité universelle d'aujourd'hui face à ces menaces, l'amélioration de la sécurité passe par une solidarité mondiale », a déclaré Margaret Chan, directrice générale de l'OMS. Une solidarité mondiale au service de laquelle ce sont cependant des moyens plus ambitieux qu'il est temps de mettre en oeuvre, selon le juriste et spécialiste de santé publique Lawrence Gostin.

Le rapport 2007

Le rapport 2007 permet à l'OMS de faire le point sur les facteurs de la vulnérabilité mondiale à l'égard des menaces infectieuses. Le premier déterminant, bien connu, de l'importance des menaces pesant sur la sécurité sanitaire est la grande mobilité des populations, les compagnies aériennes transportant désormais plus de 2 milliards de passagers par an. Mais le rapport décrit également d'autres facteurs



Pour un avenir plus sûr,
Rapport sur la santé
dans le monde
OMS
Genève, 2007



« Meeting the Survival
Needs of the World's
Least Healthy People.
A Proposed Model for
Global Health
Governance »
L.O.Gostin
JAMA, 2007, 298(2),
225-8

humains responsables des problèmes de sécurité sanitaire :

- l'insuffisance des investissements dans la santé publique en raison d'un faux sentiment de sécurité ;
- les changements inattendus de politique, comme la décision d'interrompre temporairement la vaccination anti-poliomyélite en 2003 au Nigeria, causant une résurgence épidémique dans la région tout entière ;
- les situations de conflits obligeant des populations à vivre dans des conditions de promiscuité, de manque d'hygiène et de pauvreté qui accroissent le risque épidémique ;
- l'évolution des micro-organismes et des résistances aux antibiotiques.

Le rapport insiste tout particulièrement sur l'insuffisance des investissements dans les systèmes de santé et d'alerte. L'OMS fait ainsi valoir que bien des urgences de santé publique auraient pu être évitées ou circonscrites si les systèmes de santé concernés avaient été plus solides et mieux préparés. C'est le cas de l'épidémie de VIH/sida, dont « *l'émergence et la propagation rapide dans les années 1970* » illustre les conséquences dramatiques de l'insuffisance des systèmes de santé dans les pays du Sud : « *La présence d'une nouvelle menace pour la santé n'a pas été détectée par des systèmes de santé invariablement faibles dans de nombreux pays en développement, ne devenant une préoccupation internationale que tardivement, lorsque le premier cas a été enregistré aux Etats-Unis* »¹.

Or les difficultés des systèmes de santé des pays du Sud sont multifactorielles. Les pays en développement ont plus de peine que d'autres à faire face aux menaces qui pèsent sur la sécurité sanitaire parce qu'ils ne disposent pas des ressources nécessaires, que leur infrastructure médico-sanitaire s'est effondrée par suite de l'insuffisance des investissements et de la pénurie de personnel de santé dûment formé, ou encore parce que cette infrastructure a été mise à mal ou détruite par un conflit armé ou une catastrophe naturelle.

L'OMS recommande en conséquence que davantage de ressources aux niveaux mondial et national soient désormais affectées à la formation du personnel de santé, à l'amélioration

de la surveillance, au renforcement et au développement des moyens de laboratoire, à l'appui des réseaux d'intervention ainsi qu'à la poursuite et à l'avancement des campagnes de prévention : « *Les premières mesures à prendre pour mener l'action sécuritaire en santé publique au niveau mondial consistent donc à faire en sorte que tous les pays disposent des capacités principales requises pour la surveillance et l'action et à établir de nouveaux liens de coopération inter pays de manière à réduire les risques pour la sécurité sanitaire.* »

C'est précisément l'objectif du nouveau Règlement sanitaire international en vigueur depuis juin (voir encadré) que d'accompagner les pays et la communauté internationale dans le renforcement des capacités de santé publique. Selon le nouveau règlement, il incombe à tous les pays de mettre en place, d'ici 2012, des systèmes efficaces de détection et de maîtrise des risques pour la santé publique. Si les 193 pays membres de l'OMS sont tenus par le nouveau Règlement, nombreux sont ceux qui ne seront pas en mesure de présenter en 2012 les capacités de santé publique qu'il requiert. L'OMS en appelle donc à la solidarité sanitaire internationale pour apporter à ces pays un soutien financier et technique, au besoin au moyen d'accords bilatéraux, insistant sur le fait qu'« *une carence dans un pays constitue un risque pour tous les autres* ».

Vers une solidarité sanitaire mondiale

L'appel à la solidarité sanitaire mondiale de l'OMS dans son rapport 2007 ne semble pas avoir emporté la conviction de tous ses lecteurs. Un éditorial du Lancet déplore dans ce rapport une « *opportunité manquée* ». Si l'édiction du nouveau RSI marque une avancée incontestable pour le contrôle des menaces sanitaires mondiales, il reste toutefois à approfondir les formes que la solidarité mondiale pourra prendre pour assurer l'efficacité du RSI et soutenir le renforcement des capacités sanitaires au Sud : « *ce dont nous avons besoin, c'est du leadership de l'OMS pour dessiner la façon dont la santé doit impacter sur les relations internationales* »².

1 - *Un avenir plus sûr*, p. 42

2 - « *WHO fails to address health security* », Lancet, 2007, 370, 714

Le Règlement sanitaire international 2005 verbatim OMS

Un nouveau Règlement sanitaire international (RSI) est en vigueur depuis juin.

Plus exigeant et d'une portée plus vaste que celui datant de 1969 qu'il remplace, il insiste sur le fait qu'il incombe à tous les pays de mettre en place, d'ici 2012, des systèmes de détection et de maîtrise des risques pour la santé publique. Le nouveau RSI 2005 part du principe qu'aucun pays ne peut pleinement protéger ses citoyens seul ou en se contentant de prendre des mesures classiques de contrôle aux frontières. Le nouveau règlement établit un donc ensemble de règles stipulant comment les pays doivent évaluer et notifier à l'OMS les urgences de santé publique de portée internationale. « Selon la définition qu'en donne le Règlement révisé, une urgence s'entend d'un « événement extraordinaire » qui présente un risque de propagation internationale ou qui pourrait requérir une action internationale coordonnée. Les événements susceptibles de constituer une urgence de santé publique de portée internationale sont évalués par les Etats Parties au moyen d'un instrument de décision et, si certaines conditions sont remplies, l'OMS doit en avoir notification. La notification est obligatoire devant un cas unique d'une maladie susceptible de menacer la sécurité sanitaire mondiale : grippe humaine due à un nouveau sous-type viral, poliomyélite due à un virus de type sauvage, SRAS ou variole.

La large définition qui est donnée de l'« urgence de santé publique de portée internationale » et de la « maladie » permet, en ce qui concerne les menaces d'ordre sanitaire, d'aller plus loin que les maladies infectieuses et d'inclure dans le RSI (2005) celles qui résultent de la libération accidentelle ou intentionnelle de germes pathogènes, ou encore de l'exposition à des substances chimiques ou radioactives. Le Règlement voit ainsi sa portée accrue dans le sens d'une protection étendue de la sécurité sanitaire mondiale.

Avec le RSI (2005), on passe d'un instrument portant presque exclusivement sur les mesures à prendre dans les aéroports et ports pour faire barrage aux cas importés, comme c'était le cas du RSI (1969), à des dispositions tendant essentiellement à organiser une intervention rapide à la source d'une flambée épidémique. Le texte énumère les « principales capacités requises » dont tous les pays doivent se doter pour détecter, évaluer, déclarer et notifier les événements qui tombent sous le coup du RSI (2005), et il vise à renforcer la collaboration à l'échelon mondial en améliorant les capacités des pays et en leur prouvant qu'ils ont tout intérêt à respecter les dispositions du Règlement. Il y a en effet trois facteurs décisifs qui incitent à respecter le Règlement : la limitation du risque de désorganisation consécutive à une épidémie, la possibilité de la contenir rapidement et le fait de conserver une bonne réputation aux yeux de la communauté internationale.

En s'écartant des précédentes conventions et réglementations internationales, le RSI (2005) accomplit une véritable révolution, en ce sens qu'il reconnaît explicitement qu'en ce qui concerne les épidémies, des sources d'information non liées aux pouvoirs publics pourront souvent prendre le pas sur les notifications officielles. Ce peut notamment être le cas si un pays se révèle peu disposé à dévoiler un événement qui se produit sur son territoire. Désormais, le RSI (2005) autorise l'OMS à s'adresser à d'autres sources d'information que les notifications officielles. Toutefois, l'OMS s'efforcera toujours d'obtenir la vérification officielle de ce genre d'information auprès du pays en cause avant d'entreprendre toute action fondée sur les données obtenues. Cette situation traduit une nouvelle réalité de ce monde de la communication instantanée, à savoir que, pour un Etat, dissimuler une flambée épidémique ne constitue plus une option valable ».

Source : OMS, RSI 2005

notes de lecture

3 - AMP,
« Le directeur du
Fonds mondial contre
le sida, le paludisme
et la tuberculose
espère que la
contribution de la
France ne diminuera
pas », 10/09/2007

Si l'appui de la communauté internationale au développement des systèmes de santé des pays du Sud est un impératif pour la sécurité sanitaire mondiale, il s'agit de créer des outils capables de stabiliser cette solidarité au sein d'une gouvernance globale de santé. Le droit international peut-il être un outil créant une obligation juridique de solidarité globale ? C'est la question que pose Lawrence Gostin dans *JAMA* cet été, notant : « *La gouvernance mondiale de santé est lamentablement déficiente, et il y a terriblement besoin d'approches neuves. L'OMS a, grâce à sa Constitution, de vastes pouvoirs, mais son potentiel ne s'est jamais réalisé. En 60 ans, l'OMS n'a édicté qu'une réglementation significative (le RSI) et un traité (la convention-cadre pour la lutte anti-tabac). (...) L'OMS s'est éloignée de sa compétence à faire le droit, parce qu'elle s'est principalement vue comme une agence scientifique et technique.* »

Gostin est juriste et spécialiste de santé publique, directeur du « Center for Law and Public's Health » de l'Université Johns Hopkins et de l'université Georgetown. Il propose dans *JAMA* un modèle de convention-cadre sur la santé globale qui, sur le modèle de la convention-cadre des Nations unies sur le changement climatique, fixerait des normes juridiques contraignant la communauté internationale à mettre en œuvre une solidarité effective au service des pays les moins avancés. Les objectifs de la convention seraient de développer les systèmes de santé des pays du Sud, de définir des besoins prioritaires de santé, et de réduire les inégalités globales de santé. Liés par une telle convention, les états membres de l'OMS

parviendraient à donner à la gouvernance globale de la santé un contenu effectif. « *Sans un engagement à la solidarité qui ait une valeur contraignante, les états riches sont susceptibles de penser qu'il est économiquement ou politiquement plus simple de différer leur juste contribution à l'assistance sanitaire globale, en espérant que d'autres prennent le relais.* » Une convention-cadre aurait ainsi pour vertu de sécuriser la pérennité des mécanismes de solidarité Nord/Sud, de systématiser ces mécanismes au sein d'un socle normatif global de gouvernance internationale, et, à terme, de garantir la sécurité sanitaire mondiale. Au vu des inquiétudes qui ont précédé la récente Conférence de reconstitution des ressources du Fonds mondial à Berlin fin septembre³, cet appel à l'institutionnalisation de la solidarité mondiale pour la santé prend tout son sens. -

Mélanie Heard

~~SEE~~

PREVENTION VS MORALE

L'abstinence comme prévention du VIH au Nord

Revue de détail

21



« Sexual abstinence only programmes to prevent HIV infection in high income countries: systematic review »
K. Underhill, P. Montgomery, D. Operario
BMJ 2007, 335, 248-60

Nicole Athéa
Crips (Paris)

L'objectif de cette analyse était de mesurer les effets des programmes de prévention fondés sur l'abstinence sexuelle dans les pays développés.

Une revue exhaustive de la littérature a permis de recueillir 30 études, dont 13 études américaines randomisées ou quasi randomisées, publiées avant février 2007 ; les programmes ciblaient soit la prévention exclusive du VIH, soit la prévention de la grossesse et de l'infection VIH. Toutes les études rapportant plus de 33 % de perdus de vue ont été éliminées. Les séances de prévention comportaient 5 à 720 sessions sur 4 ans (!!!) avec une moyenne de 8 interventions sur un an. La quasi-totalité des séances ont été effectuées en milieu scolaire (10 sur 13) et concernaient des adolescents de 10 à 14 ans. Un seul programme portait sur les 18-21 ans.

15 940 jeunes

Les évaluations reposaient sur des éléments « biologiques » (incidence de l'infection HIV, des IST et de la grossesse) ou sur des éléments comportementaux (rapports vaginaux protégés ou non, fréquence des rapports de pénétration, nombre de partenaires sexuels, utilisation de préservatifs et âge des premières relations sexuelles). Les 13 études analysées ont inclus 15 940 jeunes. Toutes les évaluations sont effectuées à partir des réponses des jeunes, par courrier retour anonyme, ou contactés par téléphone, à des temps très variables en fonction des études ; la moitié portaient sur des évaluations courtes, moins de trois mois, 2 sur un an et demi, et trois sur 5 ans (ces dernières concernaient les prises en charge de plusieurs années). Les réponses sont comparées à celles

des groupes témoins, qui sont constitués d'adolescents ayant eu la « prévention habituelle » délivrée par l'école, dont il est bien difficile de savoir en quoi elle consiste dans ces études.

Dans l'ensemble, aucun programme n'a eu d'effet ni positif ni délétère sur l'ensemble des critères analysés :

– pas de modification de l'âge aux premiers rapports : mais, compte tenu de l'hétérogénéité de l'âge des jeunes concernés et du délai rapide d'évaluation, ce critère ne m'apparaît pas même analysable.

– pas de diminution du nombre de partenaires sexuels : ici encore, le délai rapide d'évaluation rend peu pertinent cette analyse : même si les adolescents ont des relations qui durent peu, trois mois, c'est bien court...

– aucun effet sur les rapports vaginaux non protégés : on peut féliciter les jeunes, qui recevant un message d'abstinence qui peut être considéré comme un message paradoxal quand on a des relations sexuelles, y résistent et continuent à utiliser leur protection habituelle quand ils en ont.

– pas de modification de l'utilisation du préservatif : même commentaire que ci-dessus.

– une étude rapporte des effets négatifs à court terme (3 mois) sur la fréquence plus grande des rapports sexuels et l'incidence des IST, et à long terme sur IST et grossesse. Une étude rapporte des effets positifs à court terme sur l'incidence des rapports vaginaux. Mais ces résultats sont contredits par toutes les autres études.

Echec

Il s'agit donc bien d'un échec des programmes de prévention visant à prévenir l'infection à VIH quand ils se cantonnent à prôner l'abstinence exclusive dans les pays développés.

Pourtant, ces populations, qui sont économiquement et culturellement favorisées, sont le plus à même de mettre à profit une éducation de l'abstinence, le statut plus favorisé des filles dans ces pays les rendant plus capables de s'opposer aux pressions des pairs et des petits copains pour éviter d'engager leur corps dans des relations sexuelles qu'elles ne souhaitent pas.

¶ Enfin, dans ces programmes, rien de spécifique n'est prévu en direction des jeunes qui sont dans une attirance homosexuelle (pour les plus jeunes), ou homosexuels confirmés (pour les plus âgés), qui sont les plus vulnérables au risque de séropositivité. De plus, la connotation souvent religieuse des programmes d'abstinence, qui n'est pas évoquée dans cet article, rend ces jeunes certainement très en retrait de ces interventions, compte tenu des positions souvent peu favorables, voire franchement hostiles des autorités religieuses face à l'homosexualité. Il est difficile de prendre en compte positivement le discours de ceux qui vous excluent...

Du Nord au Sud

Ce message, qui ne fonctionne pas dans nos pays, où les adolescents sont bombardés de sollicitations sexuelles attachées aux impératifs de l'économie de marché, à travers la publicité, risque de ne pas être plus opérant dans des pays en développement à forte prévalence d'infection VIH, notamment les pays d'Afrique subsaharienne, mais pour des raisons différentes. En effet, le message de l'abstinence, c'est aussi le message religieux des relations sexuelles dans le mariage. Si des jeunes filles peuvent être sensibles à ce message, il n'est pas valide pour les jeunes garçons dont l'affirmation de la virilité passe par la relation de pénétration. De plus, dans ce contexte culturel fortement inégalitaire, souvent renforcé par les contextes politiques et législatifs locaux, les « droits » sexuels des garçons, ou les us et coutumes, les autorisent à une vie sexuelle très « diversifiée » avant et même après le mariage. Et l'on sait aujourd'hui que le mariage représente un facteur de risque élevé de contamination par le VIH pour les jeunes Africaines.

¶ En matière de prévention, il est essentiel d'avoir des messages clairs, non porteurs d'ambiguïté ou de paradoxe. Le message exclusif de l'abstinence, qui est avant tout un message de morale sexuelle, ne saurait être un message de prévention ; cette étude le démontre de façon magistrale. Si le préservatif apparaît bien, en Afrique comme dans nos pays développés, le message de prévention à privilégier, il doit être intégré dans le cadre d'es-

notes de lecture

pace de parole sur la sexualité, prenant en compte tous les aspects de la vie affective et sexuelle des jeunes. Ce cadre permet aux jeunes de réfléchir aux enjeux de la prévention (qui expliquent les difficultés à mettre en pratique les informations que chacun connaît) et de trouver les stratégies de protection qu'il est capable de mettre en place. Et l'abstinence, primaire ou secondaire, peut alors prendre sa place, mais dans ce cadre-là, de façon non exclusive et comme une possibilité parmi d'autres.

Enfin, il n'est pas sans importance de souligner le prix des programmes de prévention basés sur l'abstinence : 204 millions de dollars donnés par la Maison Blanche en 2007, 3 à 4 millions d'origine fédérale, plus les fonds privés, et l'augmentation des fonds prévue n'est pas négligeable : 270 millions de dollars prévus pour 2009. Ce sont des sommes qui laissent rêveurs : on pourrait rêver, par exemple, que cet argent soit alloué à la lutte contre le VIH en Afrique. Mais ainsi, la morale est sauvée ; peu importe l'hypocrisie ou le cynisme... - **Nicole Athéa**

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

2 Fonction ovarienne et VIH

Isabelle Heard

5 Primo-infection et prévention

Gilles Pialoux

7 Ac anti-HBc, avec ou sans VHC, et risques
d'hépatocarcinome

Firouzé Bani-Sadr

10 Le génotype 4 du VHC à la française

Stéphane Lévy

12 Réponse immunitaire du VHC chez les patients
coinfectés : quels effets des drogues, y compris
de l'alcool ?

Aurélie Schüringer

SANTE PUBLIQUE

16 Sécurité sanitaire : quels outils pour une solidarité
mondiale ?

Mélanie Heard

21 L'abstinence comme prévention du VIH au Nord
Revue de détail

Nicole Athéa

15 ABONNEMENT

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

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

rédaction :
melanie Heard
philippe Perin
secrétariat :
anne-sophie Woreth
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 Goujjo
jean-baptiste Guiard-Schmid
isabelle Heard
marie Jauffret-Roustide
france Lert
stéphane Le Vu
stéphane Lévy
yoann Madec
laurence Morand-Joubert
christophe Pikeetty
brigitte Quenum
gilles Raguin
daniel Scott-Algara
aude Segond
caroline Semaille
laurence Weiss

président de Pistes :
michel Kazatchkine
fondateur :
dier Jayle
directeur de la publication :
antonio Ugdós
rédacteur en chef :
gilles Pialoux
comité de rédaction :
nathalie Belzer
christophe Broqua
tiphaine Canarelli
sophie Chamaret
catherine Descamps
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

