

Alors même que se déroulait la dernière conférence d'Icasa à Dakar et qu'à quelques heures et quelques milliers de kilomètres était remis à deux Français le prix Nobel de médecine, nous appelions dans ces colonnes (voir *Transcriptases* n°139) à « surfer » sur la vague du Nobel et faire que le sida reste une grande cause internationale. Entendu une grande cause encore émergente pour pays du même nom. C'est sans doute le fait du hasard de la programmation éditoriale, mais cette 140^e livraison de *Transcriptases* fait, par les problématiques du Sud qu'elle soulève, écho à nos vœux. A commencer par la question de l'allaitement possible au Sud sous couvert d'un traitement antirétroviral, modèle de stratégie d'adaptation aux conditions restreintes d'accès aux soins dans les pays en développement, à travers une revue de la littérature faite par Stéphane Blanche.

Parce que la notion de « pays du Sud » n'obéit pas à la seule règle de la géographie, France Lert se fait l'écho d'une publication récente de *PlosMedicine* sur l'offre de tests rapides au moment de l'accouchement en Inde.

Cette nouvelle parution de *Transcriptases* présente aussi l'analyse par Christian Mouala d'une étude menée en Zambie qui vise à proposer des solutions pour augmenter la couverture antirétrovirale des enfants, encore très éloignée des objectifs de l'OMS, et à contrecarrer la pénurie de ressources humaines.

Pour sa part, Catherine Seyler analyse une très intéressante étude, parue elle aussi dans *PlosMedicine*, sur des marqueurs d'observance adaptés à la situation en Afrique. Ce travail montre que le suivi de l'adhérence au traitement, facteur majeur de la réponse virologique, par une méthode simple et adaptée à l'Afrique peut permettre d'anticiper, précisément, l'échec virologique. Un outil adapté à la problématique de traitement de deuxième ligne dans les pays émergents.

Enfin, le tour de Pistes de ce 140^e rugissant de *Transcriptases* ne serait pas complet sans deux aspects typiquement Nord/Sud Est/Ouest : la recherche de vaccin préventif avec le coup d'arrêt que furent les résultats négatifs de l'essai Step, rapportés dans une des dernières livraisons du *Lancet*; et, autre aspect notablement international, celui de la question des liens entre contrôle de la réplication virale VIH et anomalie de la fonction rénale, observée de manière plus importante chez les patients VIH que dans les populations contrôles.

C'est dire que ce « S », comme Sud, de *Transcriptases* trouve parfaitement son illustration dans ce présent numéro. - Gilles Pialoux

Cette 140^e édition est la dernière sous cette forme. A partir de 2009, *Transcriptases* se transforme. Pour une plus grande réactivité, les notes de lecture seront dorénavant immédiatement consultables sur notre site vih.org. La revue continue dans sa version papier sous forme de numéros thématiques qui vous seront adressés deux fois dans l'année, plus les numéros spéciaux des congrès. Nous espérons ainsi mieux répondre à vos souhaits de disposer plus rapidement d'une information scientifique analytique et critique et faciliter la diffusion de l'information au Nord comme au Sud.



VIH – PTME

L'allaitement sous **couverture** antirétrovirale

Stéphane Blanche
Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris)

3

De nouvelles études apportent des informations précieuses sur la stratégie de traitement « post-exposition » de l'enfant dans la prévention de la transmission post-natale par allaitement maternel. En attendant les résultats d'essais en cours sur l'effet protecteur de la prolongation du traitement de la mère dans cette indication.

La transmission du virus de la mère à l'enfant est désormais quasi-nulle dans les pays industrialisés, sous réserve que la mère soit correctement dépistée et qu'elle reçoive au cours de sa grossesse un traitement optimal. Les modalités de cette prévention ont été récemment mises à jour dans les recommandations françaises 2008¹.

L'immense défi aujourd'hui est de mettre en place une stratégie de prévention aussi efficace là où l'essentiel des femmes infectées par le VIH vivent, c'est-à-dire dans les pays à faible ressource d'Afrique subsaharienne.

Très vite après les premiers résultats obtenus dans les pays du Nord, il a pu être démontré que des stratégies « simplifiées », adaptées aux

conditions restreintes d'accès aux soins, pouvaient avoir des résultats remarquables sur la transmission périnatale. La zidovudine (avec ou sans lamivudine) durant quelques semaines associée à une dose unique de névirapine à l'accouchement réduit ainsi à moins de 3 % la transmission peri-partum chez des femmes dont l'infection par le VIH ne justifie pas pour elle-même un traitement de type Haart².

Il est remarquable de constater que cette transmission peri-partum est très sensible à une intervention médicamenteuse aussi modeste. Cette prévention « simplifiée » ne reste toutefois justifiée que lorsqu'on ne peut pas faire autrement et chaque fois que possible une multithérapie similaire à celle employée dans les pays du Nord est recommandée, où que vive la femme³.

Les deux obstacles majeurs à la mise en place d'une prophylaxie efficace sont toutefois ailleurs. Le premier problème est celui du dépistage des femmes enceintes séropositives qui reste catastrophiquement déficient dans beaucoup d'endroits du monde : au terme d'une « cascade » de pertes de chances, le nombre de femmes enceintes, infectées par le VIH,

1 - Recommandations du groupe d'experts. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport Yéni 2008

2 - Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I et al., « Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa : evaluation of a two-tiered approach », PLoS Med, 2007, 4, 8, e257

3 - Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants : towards universal access recommendations for a public health approach
www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html

dépistées et recevant réellement le traitement ne dépasse pas 30 % à l'échelle de la planète, plafonnant parfois aux alentours de 10 % dans beaucoup de pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale. La proposition du test, sa réalisation effective, le rendu du résultat et la proposition du traitement quand le résultat est positif, la prise effective du traitement sont autant d'étapes où s'accumulent les opportunités perdues.

4 Le deuxième grand problème est celui de la contamination post-natale par l'allaitement maternel. Celle-ci est estimée entre 10 % à 20 % de transmissions supplémentaires à celles survenant en pré ou peripartum. Le niveau de répllication virale maternelle dans le plasma – et de façon assez parallèle dans le lait –, le taux de CD4 et la durée de l'allaitement sont les facteurs de risques principaux de cette transmission. Le risque n'est pas homogène dans le temps, plus important dans les premières semaines d'allaitement⁴. Le problème a été aisément réglé dans les pays du Nord par la contre-indication à l'allaitement maternel et la proposition systématique d'un allaitement artificiel.

Très logiquement, des programmes de mise en place d'allaitement artificiel dans les pays à faible ressource ont donc été mis en place dans les années 1990 devant la situation désespérée d'enfants ayant été protégés de la contamination périnatale (malgré tous les obstacles qui s'y opposaient) et s'infectant après la naissance. Des programmes très ambitieux ont donc tenté de passer outre le « dogme » de l'allaitement maternel en pays à faibles ressources pensant que le gain en matière d'infection par le VIH outrepasserait les risques infectieux et nutritionnels de l'allaitement artificiel. Plusieurs études ont ainsi démontré un certain niveau de faisabilité de cette approche, mais la plupart d'entre elles concernaient des femmes sans doute sélectionnées, motivées, vivant près d'un centre de santé ou ayant un accès aux soins relativement aisé. Indépendamment des risques intrinsèques, le coût élevé de ce type d'alimentation ainsi que la possible stigmatisation des femmes le pratiquant ont été mis en avant. Dans ce contexte de forte controverse, l'épidémie de diarrhées infectieuses sévères obser-

vées au Botswana en 2005⁵ a été certainement un élément important dans la prise de conscience que l'option de l'allaitement artificiel à vaste échelle était intenable et que celui-ci ne devait être proposé – selon les recommandations prudentes de l'OMS – que s'il apparaissait « *acceptable, faisable, abordable, maintenable dans le temps et sans danger* » (« AFASS » selon l'acronyme de l'OMS pour « acceptable, feasible, affordable, sustainable and safe »)⁴.

Le mouvement de pensée d'un allaitement maternel « sécurisé » a alors pris de l'ampleur – parallèlement, d'ailleurs, à l'utilisation la plus large des antirétroviraux dans les pays à faible ressource. Trois approches sont envisageables pour diminuer le risque de transmission du virus durant l'allaitement : 1) s'assurer du caractère exclusif de l'allaitement⁶, 2) poursuivre le traitement antirétroviral de la mère durant l'allaitement, mais aussi 3) proposer à l'enfant une prophylaxie de type « post-exposition » où seul l'enfant est traité par antirétroviraux durant l'allaitement, en général par une monothérapie.

Le rôle protecteur du traitement maternel maintenu durant l'allaitement est actuellement évalué dans plusieurs études randomisées en cours qui apporteront prochainement des informations argumentées. Des études observationnelles non comparatives suggèrent déjà une efficacité remarquable de cette approche dont il faudra apprécier la faisabilité et la tolérance puisque les antirétroviraux passent dans le lait et seront donc ingérés plusieurs fois par jour par l'enfant.

Une série d'articles récents donnent des informations précieuses sur l'autre approche, celle de la prophylaxie dite de « post-exposition ». Le principe est ici de traiter par antirétroviraux l'enfant non infecté tant qu'il est exposé au virus par le lait, par analogie avec les traitements post-exposition ponctuels après blessure avec une aiguille usagée ou rapport sexuel à risque. Les molécules utilisées jusqu'à présent dans ce type d'approche ont été la névirapine (qui n'est plus donnée cette fois en dose unique mais en continu), l'AZT, le 3TC ou l'as-

Au terme d'une « cascade » de pertes de chances, le nombre de femmes enceintes, infectées par le VIH, dépistées et recevant réellement le traitement ne dépasse pas 30 % à l'échelle de la planète

4 - Coutsoudis A, Coovadia HM, Wilfert CM, « HIV, infant feeding and more perils for poor people: new WHO guidelines encourage review of formula milk policies », *Bull World Health Organ*, 2008, 86, 210-4

5 - Shapiro RL, Lockman S, Kim S et al., « Infant morbidity, mortality, and breast milk immunologic profiles among breast-feeding HIV-infected and HIV-uninfected women in Botswana », *J Infect Dis*, 2007, 196, 562-9

6 - Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM et al., « Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breast-feeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study », *Lancet*, 2007, 369, 1107-16

Prophylaxies antirétrovirales administrées à l'enfant durant l'allaitement : principales études disponibles

	type d'étude	référence	principaux résultats
MASHI Tanzanie	randomisation lait maternel + AZT vs lait artificiel 6 mois	Thior ⁷ <i>JAMA</i> 2006	risque de transmission plus élevé à 7 mois dans le groupe allaitement maternel + AZT (9 % vs 5,6 %) mais mortalité plus basse (49 % vs 9,3 %)
MITRA Botswana	lait maternel + 3TC jusqu'au sevrage (maxi 6 mois) comparaison historique	Kilewo ⁸ <i>J of AIDS</i> 2008	proportion d'enfant infecté à 6 mois alors qu'il ne l'était pas à 6 semaines : 1,2 % réduction globale à 6 mois par rapport au groupe historique : 50 %
SWEN Ethiopie, Ouganda, Inde	randomisation : pas de prophylaxie vs NVP durant 6 semaines	« SWEN » ⁹ <i>Lancet</i> 2008	risque d'infection à 6 semaines : 2,5 % vs 5,2 % dans le groupe contrôle
PEPI Malawi	randomisation : pas de prophylaxie vs NVP ou NVP + AZT 14 semaines	Kumwenda ¹⁰ <i>N Engl J Med</i> 2008	67 % réduction de transmission à 14 semaines 51 % réduction de transmission à 9 mois

7 - Thior I, Lockman S, Smeaton LM et al., « Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana : a randomized trial : the Mashi Study », *JAMA*, 2006, 296, 794-805

8 - Kilewo C, Karlsson K, Massawe A et al., « Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania : the Mitra Study », *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48, 315-23

9 - Six Week Extended-Dose Nevirapine (SWEN) Study Team, « Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India, and Uganda : an analysis of three randomised controlled trials », *Lancet*, 2008, 372, 300-13

10 - Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM et al., Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2008, 359, 119-29

sociation AZT+névirapine. Ces études apprécient à chaque fois le risque d'infection par le VIH par l'allaitement mais aussi la mortalité, notamment d'ordre infectieux⁷⁻¹⁰.

L'étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en juillet 2008 est la plus structurée et la plus convaincante¹⁰. Elle a été menée au Malawi sur plus de 3 000 enfants avec une randomisation en trois groupes :
– groupe I : traitement post-natal standard névirapine monodose, AZT une semaine ;
– groupe II : idem plus 14 semaines de névirapine ;
– groupe III : idem plus 14 semaines d'association AZT-névirapine.

A 9 mois, le risque de transmission est respectivement de 5,2 % et 6,4 % dans les groupes II et III contre 10,6 % dans le groupe I contrôle (sans différence d'efficacité dans les deux groupes de traitement mais au contraire une plus grande toxicité sur l'incidence des neuropénies induites par l'AZT). L'analyse longitudinale du risque de transmission exprimée selon

la méthode Kaplan-Meier montre une différence importante du risque de contamination durant la période de prophylaxie (14 semaines) avec ensuite un risque de contamination qui évolue parallèlement lorsque l'allaitement est maintenu au-delà de 14 semaines.

Un autre essai similaire a été publié de façon presque simultanée dans le *Lancet*⁹. Il est basé sur le même principe et aboutit à peu près aux mêmes conclusions, mais sa structure (3 essais nationaux menés en parallèle et analysés collectivement) et surtout sa durée de prophylaxie, plus courte de 6 semaines, limitent la puissance des résultats.

Ces deux essais, en plus de deux études publiées précédemment (voir tableau), démontrent ainsi qu'un traitement simple par monothérapie (antirétrovirale) durant la période d'allaitement réduit fortement le risque de transmission post-natale.

Plusieurs questions se posent. La première concerne la durée du traitement qui ne couvre

dans ces études qu'une période relativement brève de l'allaitement, celui-ci étant poursuivi plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le choix de cette période courte était basé sur le sur-risque connu des premières semaines d'allaitement. Le rôle protecteur d'une prophylaxie prolongée durant toute la durée de l'allaitement reste à évaluer.

Deuxièmement, même durant la période d'allaitement sous traitement, il reste un risque de contamination (réduction du risque d'environ 60 % à 14 semaines dans l'essai du Malawi). Cette contamination résiduelle est peut-être liée à une activité antivirale intrinsèque insuffisante de la molécule choisie ou à des problèmes d'observance. Il est décevant de ne pas observer d'effet protecteur additif d'une bithérapie. Un traitement avec une molécule ou une association de molécules antirétrovirales plus puissante entraînera-t-il un meilleur effet ou générera-t-il au contraire des problèmes de compliance plus importants ?

Troisièmement, on connaît la faible barrière génétique de la névirapine à la sélection de mutants résistants. Ce problème n'est pas analysé dans l'étude du Malawi mais l'a été dans un des sous-groupes de l'étude SWEN. Comme attendu, la plupart des enfants infectés malgré la prophylaxie ont un virus résistant à la névirapine. L'analyse bénéfice/risque devra tenir compte de cet élément qui ne ferme pas toutes les options thérapeutiques futures.

L'idéal serait bien sûr de trouver une molécule ayant une puissance antivirale maximale, une très bonne tolérance et une forte barrière génétique à la résistance...

Enfin, cette approche gardera-t-elle un intérêt pour les femmes recevant après la grossesse un traitement pour elles-mêmes ? Pourra-t-on moduler cette prophylaxie selon le taux de CD4 des mères (qui reste, comme attendu, un fort critère prédictif de transmission dans l'étude de Malawi) ? Il est clair que l'approche d'un allaitement maternel « sécurisé » par les antirétroviraux (soit donné pendant l'allaitement à la mère, soit à l'enfant) représente un réel espoir d'une diminution massive dans la proportion d'enfants infectés... sous réserve, encore une fois, que les femmes enceintes soient correctement dépistées ! -

Stéphane Blanche

Ces deux essais démontrent qu'un traitement simple par monothérapie antirétrovirale durant la période d'allaitement réduit fortement le risque de transmission post-natale

Le rôle protecteur du traitement maternel maintenu durant l'allaitement est actuellement évalué. (...) Des études observationnelles non comparatives suggèrent déjà une efficacité remarquable de cette approche

Inde : une offre de tests rapides aux femmes au moment de l'accouchement



Impact of round-the-clock, oral fluid HIV testing of women in labor in rural India

Pai N.P., Barick R., Tulsy J.P., Shivkumar P.V., Cohan D., Kalantri S., Pai M., Klein M.B., Chhabra S. PLoS Medicine, 2008, 5, 5, e92

En Inde, la prévention de la transmission de la mère à l'enfant au cours de la grossesse bute sur l'absence de soins prénataux et la faible accessibilité du test VIH d'une façon générale. La maternité d'un hôpital universitaire de l'état rural du Maharashtra, au centre de l'Inde, a mis en place un programme de test au cours du travail. Toutes les femmes éligibles (hors urgence ou problèmes de santé mentale) étaient sollicitées pour participer à l'étude, et 98 % (1 222/1 252) ont accepté le test. Les femmes étaient informées que le test positif leur serait rendu avant l'accouchement et que leur consentement serait demandé pour mettre en place le traitement préventif. Le counselling prétest était réalisé en deux fois, avant l'accouchement en salle de travail et après l'accouchement de façon un peu plus longue, pour les femmes négatives. Les femmes séropositives avaient une césarienne si les membranes n'étaient pas rompues et s'il était possible d'attendre 3 à 4 heures. Le dispositif de tests prévoyait deux tests rapides, un salivaire et un test sur prélèvement au

par Elisa sur prélèvement veineux (ce qui n'est pas vraiment justifié dans l'article). Le traitement préventif était initié sur la base de deux résultats positifs aux tests rapides.

Les femmes acceptent bien le test avec une préférence pour le test salivaire, et ce d'autant que même quand elles disent avoir eu un test antérieur, une partie importante disent ne pas avoir connaissance du résultat. Au total, 15 femmes étaient VIH+ dont 11 ne connaissaient pas leur statut, 1 femme était négative aux tests rapides et positive sur les Elisa. Les deux enfants trouvés avec une PCR négative à 48 heures sont tous les 2 décédés avant 1 mois ; les autres enfants étaient négatifs à 4 mois. Sur les 15 femmes, 12 ont informé leur conjoint et 3 leur mère de leur séropositivité.

L'article conclut sur le bénéfice de mettre en place ce dispositif continu d'offre de tests au cours du travail dans un contexte de faible accès au test et de déficit de soins prénataux.

C'est effectivement un palliatif à l'absence de soins prénataux, mais un palliatif partiel car une grande partie des femmes n'accouchent pas en milieu de soins et donc échappent

à un tel programme. Ainsi, en Inde, selon l'enquête nationale « Santé de la famille » (National Family Health Survey) réalisée en 2006, 41 % des accouchements ont eu lieu en milieu de soins et 49 % au total avec l'assistance d'un professionnel de santé. Ce dispositif ne permet donc de compenser que moins de la moitié des naissances.

- France Lert

Prise en charge de l'infection chez l'enfant au Sud

8

Christian Mouala
Inserm U720,
Université Pierre et Marie Curie (Paris)

Une étude menée à Lusaka, en Zambie, met en évidence la faisabilité d'une prise en charge pédiatrique de l'infection VIH dans les structures de soins de santé primaire. De quoi combler partiellement le retard des enfants dans l'accès aux antirétroviraux.

La prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant accuse un net retard de façon générale, et cela est encore plus accentué dans les pays du Sud où, en plus des problèmes d'accès et de faiblesse des ressources humaines, on se heurte au faible nombre de ces services spécialisés. Plusieurs stratégies ont été proposées pour améliorer l'offre de soins en direction des enfants infectés par le VIH, parmi lesquelles la stratégie intégrée aux systèmes de santé. Les résultats d'une étude zambienne publiée récemment sont en faveur de l'efficacité de cette stratégie. L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité sur les plans clinique et immunologique d'un programme pédiatrique de mise sous Haart en continu (C-ART) chez des enfants infectés par le VIH. Les objectifs secondaires étaient de mesurer la survie, la prise de poids, le nombre de cellules CD4, le taux d'hémoglobine et l'évolution clinique.

A partir d'une cohorte d'enfants inscrits dans un programme de traitement pédiatrique, toutes les données cliniques et thérapeutiques étaient recueillies à l'aide d'un système de dossiers médicaux électroniques dans 18 centres de santé primaire du secteur public de Lusaka, la capitale de la Zambie. Les soins étaient assurés principalement par des personnels paramédicaux (infirmières et techniciens supérieurs de santé).

Les patients étaient des enfants (< 16 ans) se présentant après un diagnostic d'infection par le VIH. L'étude s'est déroulée du début mai 2004 à la fin juin 2007. La C-ART était constituée d'une trithérapie (zidovudine ou stavudine et lamivudine, plus névirapine ou éfavirenz) pour les enfants ayant une indication de mise sous traitement selon les critères de mise sous traitement national en Zambie.

Au total, 4 975 enfants infectés par le VIH ont été inscrits dans l'étude, parmi lesquels 2 938 (59,1 %) ont débuté une C-ART. Pour les patients ayant une C-ART, l'âge médian était de 81 mois, 1 531 (52,1 %) étaient de sexe féminin, et 2 087 (72,4 %) étaient en stade III ou IV de la classification de l'Organisation mondiale de la santé. Au moment de l'analyse, 158 enfants (5,4 %)



Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia
Bolton-Moore C., Mubiana-Mbewe M., Cantrell R.A., Chintu N., Stringer E.M., Chi B.H., Sinkala M., Kankasa C., Wilson C.M., Wilfert C.M., Mwangi A., Levy J., Abrams E.J., Bulterys M., Stringer J.S.A.
JAMA, 2007, 298, 1888-1899

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

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

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

étaient perdus de vue et 382 (13,0 %) avaient au moins 30 jours de retard pour le suivi. Sur les 2398 enfants restants ayant bénéficié d'une C-ART, 198 (8,3 %) sont décédés. De ces décès, 112 (56,6 %) sont survenus dans les 90 jours suivant l'initiation de la C-ART. Dans l'analyse multivariée, la mortalité était associée à la déplétion des CD4, au jeune âge et à l'anémie. Le pourcentage moyen des CD4 parmi les 1561 enfants a évolué de 12,9 % lors de l'initiation de la C-ART à 23,7 %, 27,0 %, 28,0 % et 28,4 % respectivement à 6 mois, 12, 18, et 24 mois de traitement.

Ces données suggèrent que la prise en charge pédiatrique de l'infection à VIH donne de bons résultats dans le cadre des structures des soins de santé primaire en Afrique sub-saharienne. Cependant, la mortalité durant les 90 premiers jours du traitement est élevée, soulignant la nécessité d'un diagnostic précoce de l'infection à VIH chez l'enfant, ce qui nécessite de renforcer les structures de soins pédiatriques nationales existantes afin de renforcer leurs compétences en matière de diagnostic (clinique et biologique) et de prise en charge de l'infection à VIH.

Plusieurs cohortes pédiatriques en Afrique sub-saharienne (Botswana, Afrique du Sud, Ouganda) ont-elles aussi apporté des résultats encourageants (voir *Transcriptases* n°129). Leurs données sur l'efficacité des ARV chez l'enfant ont toutes montré des résultats très bons, comparables à ceux obtenus chez l'adulte. La mise sous ARV a entraîné une amélioration du taux moyen des CD4 et une régression significative de la charge virale.

D'autres travaux ont montré l'importance d'une prise en charge globale pour améliorer le statut clinique des enfants qui ne peuvent pas bénéficier du traitement ARV, et les bons résultats de cette prise en charge. Ainsi, dans son programme de prise en charge pédiatrique comportant la prise en charge nutritionnelle associée à une prise en charge psychologique et sociale, l'équipe de Banura, en Ouganda, avait amélioré le statut clinique des enfants avant même la mise sous ARV. L'équipe de Tindyebwa au Kenya a souligné que la qualité de vie des enfants infectés peut déjà être améliorée avec un accès aux soins, la mise sous prophylaxie au

cotrimoxazole et une utilisation adéquate des ressources localement disponibles.

Concernant la pénurie de ressources humaines et notamment de médecins, l'efficacité de l'utilisation des personnels paramédicaux avait déjà été démontrée par d'autres travaux comme ceux de MSF au Malawi, dans lesquels a été étudiée la faisabilité d'une prise en charge simplifiée et décentralisée. Face au nombre de médecins disponibles très inférieur aux besoins, une organisation des soins compatible avec ces effectifs limités a été proposée, telle que la décentralisation des consultations avec des équipes cliniques mobiles vers les centres de santé ruraux, des consultations mensuelles par un médecin jusqu'à stabilisation des patients sous antirétroviraux et un relais des visites bimensuelles par des infirmiers une fois les patients stabilisés.

Pour conclure, ce travail qui démontre que les enfants commencent à être pris en compte dans le traitement est un encouragement, bien que les objectifs de l'OMS sont encore loin d'être atteints. Cette étude est un modèle pour le désengorgement des structures spécialisées et pour accompagner la décentralisation de la prise en charge pédiatrique dans un contexte de nombre élevé de patients avec des moyens extrêmement limités. Le nombre de médecins disponibles étant très inférieur aux besoins, les paramédicaux (infirmiers formés) pourraient constituer un appui efficace pour le passage à l'échelle. Il s'agit donc de trouver une organisation des soins compatible avec ces effectifs et ces moyens restreints. - **Christian Mouala**

Points clés

La prise en charge pédiatrique de l'infection à VIH est réalisable dans les structures de soins de santé primaires.

Le pourcentage moyen de CD4 est passé de 12,9 % lors de la mise sous traitement à 23,7 %, 27,0 %, 28,0 % et 28,4 % respectivement à 6, 12, 18 et 24 mois de traitement.

En absence de diagnostic précoce et de mise sous traitement, la mortalité reste élevée.

Les facteurs de risque associés à la mortalité étaient la déplétion des CD4, le jeune âge et l'anémie.

Suivi de l'observance pour anticiper l'échec virologique en Afrique

10

Catherine Seyler
Isped, Université Victor Segalen (Bordeaux)

Menée chez des adultes ayant débuté un traitement contenant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) en Afrique australe, une étude observationnelle montre l'intérêt du monitoring de l'adhérence au traitement ARV pour anticiper l'échec virologique. Un outil peu coûteux à ne pas négliger !

L'accès aux traitements ARV s'est développé de manière très importantes ces dernières années dans les pays à faibles ressources et notamment en Afrique subsaharienne. La simplification du suivi des patients, en conservant la meilleure qualité possible de celui-ci, devient un objectif majeur des programmes nationaux et des bailleurs de fonds. Pour cela, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de mesurer les modifications du taux de CD4 tous les 6 mois pour le suivi des patients sous ARV dans les pays à faibles ressources, où la mesure de la charge virale n'est pas accessible en routine¹.

Le suivi des CD4 revient à mettre en évidence le succès (chez la majorité des patients) ou bien l'échec immunologique, qui est le plus souvent une conséquence de l'échec virologique, alors que le défaut d'adhérence précède celui-ci et

peut éventuellement être corrigé. Prévenir l'échec virologique, source potentielle de résistances, est un objectif majeur dans un contexte où l'accès aux traitements de deuxième ligne reste très difficile et très coûteux.

Les études analysant le rôle de l'adhérence dans le succès d'un traitement ARV en Afrique subsaharienne sont rares. En Ouganda, plusieurs méthodes d'analyses de l'adhérence via le suivi de la délivrance des ordonnances d'ARV ont été décrites en 2006².

Le calcul du niveau d'adhérence

L'étude de cohorte observationnelle publiée par Bisson et coll. dans *PlosMed* a été conduite en Afrique australe (9 pays différents) chez des patients ayant débuté un traitement ARV contenant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) au sein du programme « Aid for AIDS » entre décembre 2000 et février 2003. L'adhérence était calculée, à partir des demandes de remboursement de factures de pharmacie des patients concernés, comme le rapport du temps total (en mois) couvert par les ordonnances sur le temps global entre la



Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy
Bisson G.P., Gross R., Bellamy S., Chittam J., Hislop H., Regensberg L., Frank L., Maartens G., Nachega J.B.
Plos Med, 2008, 5 (5), e109

1 - WHO, « Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings : towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 revisions », 2006, www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf

2 - Weidle PJ, Wamai N, Solberg P et al., « Adherence to antiretroviral therapy in a home-based AIDS care programme in rural Uganda », *Lancet*, 2006, 368, 1587-94

3 - Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW et al., « Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults », *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43, 78-84

date de début des ARV et la date de point de l'étude, le tout multiplié par 100 (pour avoir un pourcentage).

La même équipe avait déjà décrit en 2006 puis 2007 la relation statistiquement significative entre le niveau d'adhérence obtenu par la même méthode et la survie³ et dans une autre publication entre le niveau d'adhérence et l'obtention d'une charge virale indétectable chez des patients traités par INNTI.

L'objectif de cette nouvelle étude était d'une part d'analyser la fiabilité de l'estimation de l'adhérence pour prédire la mesure d'une charge virale détectable et d'autre part de comparer cette approche basée sur l'estimation de l'adhérence à une approche basée sur le suivi de l'évolution des CD4 pour le suivi global des patients sous ARV.

Valeur prédictive positive et valeur prédictive négative

Le critère principal de jugement était l'échec virologique défini comme une charge virale (CV) supérieure à 1 000 copies/ml six ou douze mois après le début du traitement ARV ou bien après une précédente CV inférieure à 400 copies/ml (seuil d'indétectabilité de l'étude). Les auteurs ont comparé les sensibilités, les spécificités ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives respectives de l'échec immunologique ou du niveau d'adhérence pour prédire l'échec virologique à 6 et 12 mois après le début des ARV.

Le niveau de variation des CD4 pour définir l'échec immunologique ainsi que le seuil d'adhérence étaient modulés pour effectuer les analyses. La sensibilité était définie comme la proportion de patients avec un échec virologique et qui présentaient également un échec immunologique ou bien une adhérence inférieure à un seuil défini. La spécificité était définie comme la proportion de patients sans échec virologique et qui ne présentaient pas d'échec immunologique ou une adhérence supérieure à un seuil défini.

La valeur prédictive positive (VPP) était la probabilité qu'un patient avec un échec immunologique ou une adhérence inférieure à un seuil défini soit en échec virologique. La valeur prédictive négative (VPN) était la probabilité qu'un

patient sans échec immunologique et avec une adhérence supérieure à un seuil défini n'ait pas d'échec virologique.

Les auteurs ont utilisé l'aire sous la courbe (ASC) ROC pour analyser le pouvoir discriminant relatif de ces deux indicateurs, de façon séparée puis en les combinant. Pour rappel, plus la valeur de l'ASC, comprise entre 0 et 1, se rapproche de 1, plus l'indicateur est discriminant, c'est-à-dire dans le cas présent peut prédire l'échec ou le succès virologique.

25 % des patients en échec virologique

1 982 patients naïfs ou non ont été inclus dans l'étude. La réponse virologique a été analysée 6 mois et 12 mois après le début des ARV chez respectivement 958 et 872 patients. 293 patients ont participé à l'analyse pour ces deux périodes. Les CD4 médians à l'inclusion étaient de 165/mm³ (75-241). La CV médiane était de 5,12 (4,6-5,6) log₁₀ copies/ml. 890 patients ont débuté un traitement ARV associant AZT/3TC/EFV, 538 ont débuté un traitement avec AZT/3TC/NVP, 206 ont initié un traitement associant ddl/d4T/NVP et les 348 autres patients ont débuté une autre trithérapie avec un INNTI. A 6 mois et 12 mois respectivement, 25 % et 26 % des patients étaient en échec virologique.

Un premier tableau présente les résultats de l'analyse ajustée des facteurs associés à l'échec virologique à 6 et 12 mois. Ces facteurs étaient : le sexe masculin, un âge inférieur à 35 ans, le fait de ne pas être naïf pour les ARV à l'initiation du traitement ARV contenant un INNTI, un niveau d'adhérence inférieur à 90 %, une baisse des CD4 en dessous du taux initial et un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ à la fois lors de l'initiation du traitement et à la date de point. Une CV initiale supérieure à 100 000 copies/ml était un facteur de risque significatif d'échec virologique à six mois mais non significatif à douze mois. Le taux de CD4 initial n'était pas un facteur de risque significatif d'échec virologique.

Par ailleurs, l'augmentation des CD4 à 6 et 12 mois était significativement moins importante chez les patients en échec virologique comparés aux patients en succès virologique.

Changement de traitement non justifié

Globalement, l'analyse de l'adhérence a eu un plus grand pouvoir discriminant pour détecter l'échec virologique que le suivi des variations de CD4 avec respectivement une ASC de 0,79 (IC 95 % 0,76-0,83) *versus* une ASC de 0,68 (IC 95 % 0,64-0,72) à 6 mois de suivi et une ASC de 0,85 (IC 95 % 0,82-0,88) *versus* 0,75 (IC 95 % 0,72-0,79) à 12 mois de suivi. La supériorité discriminante de l'analyse de l'adhérence persistait lorsque le seuil de l'échec virologique était modifié (10 000 copies/ml plutôt que 1 000 copies/ml). Les résultats détaillés de sensibilité, spécificité, VPP, VPN et ASC sont présentés par niveau d'adhérence et par type de définition de l'échec immunologique.

Les auteurs présentent notamment une estimation du pourcentage de patients qui auraient eu un changement de traitement non justifié si le seuil de niveau d'adhérence ou le critère d'évolution des CD4 correspondant décrit avait été pris en compte alors que ces patients étaient en fait en succès virologique. Ce pourcentage est de façon attendue le plus faible pour les seuils les plus restrictifs (moins de 50 % d'adhérence sur la période ou des CD4 à 6 ou 12 mois inférieurs aux CD4 initiaux).

Les auteurs ont également effectué les mêmes analyses chez 1 101 patients avec une première CV indétectable. 151 (14 %) avaient une CV détectable lors d'une deuxième mesure après un suivi de 1,75 an en médiane. Chez ces patients, le suivi de l'adhérence n'était pas plus discriminant que le suivi des CD4 pour la détection de l'échec virologique secondaire.

Dans un deuxième temps, les auteurs ont effectué les mêmes analyses, mais en prenant le niveau d'adhérence 3 mois avant la mesure de CV et en le comparant au taux de CD4 mesuré lors de la mesure de la CV, 6 ou 12 mois après le début des ARV. Cette mesure précoce de l'adhérence était moins discriminante que celle effectuée à la date de point (6 ou 12 mois après le début des ARV). L'ASC à 6 mois était de 0,72 et à 12 mois de 0,76. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'ASC du niveau d'adhérence 3 mois avant la mesure de CV et l'ASC des variations de CD4 à la date de mesure de la CV.

Enfin, les auteurs détaillent la VPP et la VPN des deux indicateurs combinés en faisant varier les seuils d'adhérence et les définitions de l'échec immunologique. Le fait de combiner les deux indicateurs n'améliore pas la VPP du seuil d'adhérence pris isolément. Par contre, la combinaison des deux indicateurs présente un intérêt pour améliorer la VPN et le pourcentage de patients en succès virologique remplissant ses critères.

Un indicateur relativement simple à mettre en place

En conclusion, cette étude a montré que le suivi de l'adhérence était au moins un aussi bon indicateur de la survenue d'un échec virologique que le suivi des variations du taux de CD4 chez les adultes traités par INNTI en Afrique australe. Cette étude présente plusieurs limitations : étude multi-pays, multi-sites, accès payant des ARV avec biais de sélection probable des patients. Cependant, elle a l'intérêt de souligner l'importance du suivi d'un indicateur d'adhérence au traitement ARV relativement simple à mettre en place : le suivi des ordonnances d'ARV délivrées.

Dans un contexte où l'accès au traitement ARV de deuxième ligne est souvent difficile, le suivi de cet indicateur est très important pour essayer d'anticiper l'échec thérapeutique et de le prévenir par des actions de renforcement de l'adhérence adaptées.

Points clés

L'adhérence au traitement ARV est un facteur clé du succès de ce traitement.

Le monitoring de l'adhérence au traitement ARV à travers les données de pharmacie est un outil indispensable pour les programmes de prise en charge du VIH en Afrique subsaharienne.

Le suivi de l'adhérence peut permettre d'anticiper l'échec virologique.

Cet outil de monitoring ne doit pas être négligé dans un contexte où bien souvent il est difficile d'avoir une CV et parfois même des CD4 (coût, ressources humaines, disponibilité des réactifs...).

L'essai Step, un coup de semonce dans la recherche vaccinale anti-VIH



Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial

Buchbinder S.P., Mehrotra D.V., Duerr A., Fitzgerald D.W., Mogg R., Li D., Gilbert P.B., Lama J.R., Marmor M., del Rio C., McElrath M.J., Casimiro D.R., Gottesdiener K.M., Chodakewitz J.A., Corey L., Robertson M.N. and the Step Study Protocol Team
The Lancet, 2008, 372, 1881-93

HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis

McElrath M.J., De Rosa S.C., Moodie Z., Dubey S., Kierstead L., Janes H., Defawe O.D., Carter D.K., Hural J., Akondy R., Buchbinder S.P., Robertson M.N., Mehrotra D.V., Self S.G., Corey L., Shiver J.W., Casimiro D.R. and the Step Study Protocol Team
The Lancet, 2008, 372, 1894-905

Failure of the Merck HIV vaccine: an uncertain step forward

Robb M.L.
The Lancet, 2008, 372, 1857-8

Dans la longue marche vers un possible candidat vaccin anti-VIH figurent les résultats des essais de phase III, essais d'efficacité menés sur plusieurs milliers de personnes à haut risque de contamination par le VIH. Le Lancet rapporte en deux publications le résultat négatif de l'essai Step avec le modèle de candidat vaccin adénovirus développé jusqu'à là par Merck. Vu la négativité des résultats, il y aura, dans l'histoire de la recherche vaccinale, l'avant et l'après Step.

Nul doute que la recherche d'un vaccin préventif anti-VIH, nonobstant ses difficultés théoriques et pratiques, demeure un objectif majeur pour les années à venir. Ne serait-ce qu'au regard des insuffisances du dépistage et de l'accès aux ARV ou des limites de la prévention.

Plus de 50 candidats vaccins ont été essayés dans le monde, la plupart pour des essais de

Gilles Pialoux

*Servie des maladies infectieuses et tropicales,
Hôpital Tenon (Paris)*

phase I ou de phase II. Ces essais concernent quelques dizaines ou quelques centaines de volontaires « sains ». Par ailleurs, trois essais internationaux ont concerné la phase III de cette recherche vaccinale, avec une preuve d'efficacité recherchée dans des populations à haut risque de transmission du VIH.

Les deux premiers essais de phase III ont été conduits en 2003, en utilisant un candidat vaccin de première génération, à savoir une gp120 recombinante exprimée de deux souches virales, AIDSVAX B/B pour l'Europe et les Etats-Unis, AIDSVAX B/E en Thaïlande.

Les premiers résultats négatifs ont été rapportés en 2006, avec l'essai portant sur 5 009 volontaires à haut risque d'infection dans 59 sites en Amérique du Nord, à Porto-Rico et aux Pays-Bas. Le taux d'infection observé n'était pas différent dans le bras de randomisation avec le placebo (5,8 %) et dans le bras des volontaires ayant reçu le candidat vaccin AIDSVAX B/B. Ce premier échec annoncé fut déjà un coup de

semonce, mais il ne fut alors attribué qu'à la précarité du modèle vaccinal retenu. Même si des sous-études menées à posteriori avaient conduit à évoquer une protection chez les volontaires noirs sans qu'on puisse attribuer cette prétendue protection sélective à des éléments sociaux-comportementaux, génétiques et/ou immunologiques...

L'essai mené par les Thaïlandais auprès de 16 000 volontaires sur un suivi de quatre ans est basé sur le concept du Prime-Boost – ou comment préparer la réponse immunitaire par un vaccin recombinant Canarypox (ALVAC) qui exprime la gp120 d'une souche CRF-AE ainsi que les gènes pol, nef et gag de sous-type B puis par un « boost » à l'aide d'une sous-unité gp120. Cet essai est actuellement en cours. C'est dans un tel contexte qu'a été lancé en 2004 l'essai Merck V520, connu aussi sous le nom américain de HVTN 502. La population de l'étude devait comporter 3 000 personnes séro-négatives issues de deux cohortes en fonction de la présence ou non d'anticorps développés contre le vecteur vaccinal (un adénovirus de sous-type 5). Les volontaires éligibles ayant tous des pratiques sexuelles à risque de se contaminer par le VIH telles qu'ainsi définies dans l'étude : « *sexe anal non protégé avec un partenaire masculin ou avec deux ou plusieurs partenaires pour les hommes, relations hétérosexuelles pour les hommes des sites des Caraïbes lorsqu'avait été diagnostiqué une syphilis ou un ulcère génital, deux ou plusieurs partenaires sexuels, relations sexuelles contre de l'argent ou de la drogue, usage de crack ou de cocaïne trois fois ou plus ; pour les femmes, rapports non protégés vaginaux ou anaux avec une personne séropositive ou un injecteur de drogues, ou relations sexuelles échangées contre de l'argent, de la drogue, des cadeaux, etc.* ».

Les régions concernées pour les sites étaient celles où prédominent les souches VIH de sous-type B ayant servi au modèle de candidat vaccin : Amérique du Nord, Amérique du Sud, Caraïbes et Australie.

La stratification a été faite par sexe, par site et vis-à-vis de la présence ou non d'anticorps développés contre le vecteur adénovirus. Point important : 43 % des hommes inclus dans l'es-

sai étaient non circoncis, et 54 % l'étaient avant l'inclusion.

Deux points méritent d'être notés dans la base même du protocole :

- il s'agit d'un essai de phase III mais de type « test-of-concept », de taille plus restreinte qu'un classique essai de phase III servant à la mise sur le marché d'un produit médicamenteux ou d'un vaccin ;

- la question du risque éventuel des anticorps développés naturellement contre les adénovirus (maladie bénigne sous nos latitudes) et servant de modèle vaccinal a été évoquée d'emblée. En effet, ce « test-of-concept »

prévoyait initialement de n'inclure que des participants ayant un taux d'anticorps anti-Ad5 bas (< 200) et ce n'est qu'au vu des résultats d'essais faits chez le volontaire sain que l'essai a été ouvert aux personnes ayant une immunité anti-adénovirus élevée. Enfin, le modèle vaccinal était le modèle développé par Merck, d'adénovirus exprimant des protéines de gag, de pol, de nef dans un essai typiquement contre-placebo avec un participant sur un qui recevait soit le placebo, soit le candidat vaccin à J1, à la semaine 4 et la semaine 26.

Une analyse intermédiaire était prévue dans l'essai et a donc été effectuée. Elle a conduit à la constatation suivante : 24 (3 %) des 741 volontaires ayant reçu le candidat vaccin s'étaient contaminés par le VIH, contre 21 (3 %) des 762 volontaires ayant reçu un placebo. Il n'y avait donc pas de différence significative.

Curieusement, toutes les infections, sauf une, ont été observées chez des hommes.

Parmi les deux objectifs primaires du candidat vaccin VIH en phase III, il y avait de voir la charge virale chez les personnes contaminées en fonction de l'injection d'un candidat vaccin

ou du placebo. Dans l'étude Step, il n'y a pas eu de différence significative de la charge virale chez les contaminés ayant reçu le placebo *versus* ceux ayant reçu le candidat vaccin (4,61 log *versus* 4,41 log copies/ml)...

Mais venons-en au second papier du *Lancet* – on soulignera au passage la force de la com-

On soulignera au passage la force de la communication de l'instance américaine étatique de gestion des essais vaccinaux et de Merck

Des sous-études montrent, en analyse multivariée, une augmentation de risque de contamination chez les hommes séropositifs vis-à-vis du vecteur adénovirus et... non circoncis

munication du HVTN (HIV Vaccine Trial Network), l'instance américaine étatique de gestion des essais vaccinaux, et de Merck, puisque ces résultats négatifs permettent deux publications majeures dans un même numéro du *Lancet* avec l'éditorial associé. Certes, il y avait beaucoup d'attente, mais cela laisse imaginer ce qu'aurait pu être la publication de résultats positifs... La seconde publication, précisément, établit la qualité de la réponse immune dans le bras ayant reçu le vaccin adénovirus. Une réponse au vaccin plutôt très bonne : 75 % (267) des volontaires étudiés sur la réponse cellulaire avaient une réponse Elispot spécifique induite par le vaccin, 41 % avaient une réponse VIH spécifique CD4 identifiée par cytokine intracellulaire. Ce qui confirme, avec le détail de la réponse immunitaire, que ce candidat vaccin induit une proportion importante de réponses CD8 et CD4 mais aussi cytokiniques.

A la suite de cette analyse intermédiaire, l'essai Step a été arrêté. D'autant – et c'est sans doute la conclusion la plus débattue actuellement – que des sous-études montrent, en analyse multivariée, une augmentation de risque de contamination chez les hommes séropositifs vis-à-vis du vecteur adénovirus et... non circoncis (H R = 4,2 *versus* 4,8).

Au total, les résultats définitifs du vaccin recombinant adénovirus anti VIH de Merck sont doublement négatifs. Avec l'impossibilité de ce candidat vaccin à protéger contre l'infection par le VIH et à diminuer la réplication virale après infection.

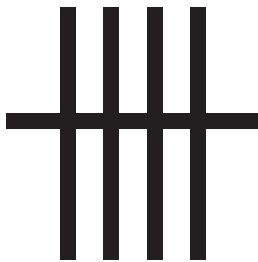
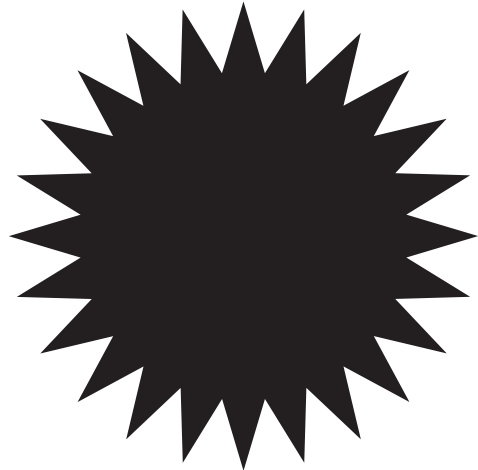
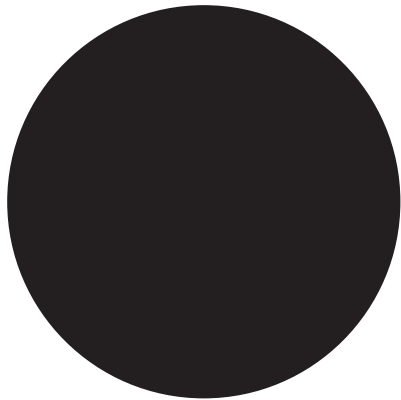
En montrant un nombre de contaminations VIH plus important dans le bras placebo chez les personnes non circoncises et chez celles ayant une immunité préalable, donc le vecteur adénovirus, cet essai ouvre nombre de questions. Il est possible par exemple que les anticorps pré-existants contre l'adénovirus se lient rapidement au candidat vaccin après son administration et que ces complexes antigènes-anticorps induisent une inflammation et par là-même une activation des processus de pénétration muqueuse du VIH. Mais ce n'est qu'une hypothèse.

En fait, cette étude pose trop de questions pour permettre d'avancer : comment se fait-il que

dans ce type d'étude, il n'y ait pas eu de contamination chez les femmes ? Comment s'entremêlent facteurs comportementaux tels que la circoncision et l'immunité préalable contre le vecteur ? Comment un tel candidat-vaccin, qui avait passé toutes les étapes préalables (essai de phase I avec très bonnes réponses cellulaires, et essai sur le modèle animaux type macaques), se retrouve ainsi abandonné ? Comment trouver des corrélats de protection entre ce qui est observé dans les essais de phase I chez les volontaires sains et ce qui correspond à une réponse immunitaire protectrice « en vrai » ? - Gilles Pialoux

Comment un tel candidat-vaccin, qui avait passé toutes les étapes préalables, se retrouve-t-il ainsi abandonné ?

16



VIH – MORTALITÉ

La surmortalité liée au VIH en fort recul dans les pays industrialisés

17



Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population
Bhaskaran K., Hamouda O., Sannes M., Boufassa F., Johnson A.M., Lambert P.C., Porter K.
JAMA, 2008, 300, 51-59

Les différences de mortalité entre les personnes infectées par le VIH et la population générale se réduisent, selon les résultats d'une étude chez les séroconvertisseurs de la collaboration Cascade publiés dans le JAMA, étude qui réunit 23 cohortes, dont 20 européennes, d'adultes VIH+.

Les combinaisons antirétrovirales ont permis une baisse majeure de la mortalité des personnes infectées par le VIH. Dans les pays industrialisés où ces combinaisons antirétrovirales sont disponibles depuis 1996 et où l'espérance de vie de la population générale est longue, plusieurs études rapportent que la mortalité des personnes infectées par le VIH après le début du traitement antirétroviral reste globalement supérieure à la population générale. En France, la mortalité devient similaire à la population générale seulement chez les personnes infectées par le VIH suivies plus de 6 ans après le début du traitement antirétroviral et qui ont plus de 500 CD4/mm³¹.

Alors que ces études s'intéressent pour la plupart à la mortalité après traitement antirétrovi-

*Charlotte Lewden
Isped, Inserm U897 (Bordeaux)*

ral, celle rapportée par Bhaskaran et coll. dans le JAMA s'intéresse à la mortalité à partir de la séroconversion pour le VIH. Elle a été réalisée dans la collaboration internationale Cascade qui réunit 23 cohortes d'adultes infectés par le VIH dont on a pu estimer la date de séroconversion pour le VIH.

L'étude a porté sur 16 534 sujets majoritairement européens, ayant séroconverti pour le VIH entre 1981 et 2006, à un âge médian de 29 ans. Le mode de transmission du VIH était homosexuel masculin pour 57 %, hétérosexuel pour 24 % et par injection de drogues pour 18 %. Le traitement par combinaison antirétrovirale a été débuté en médiane 1,6 année après la séroconversion en 1996-97 et 2,2 années après la séroconversion en 2004-06, et l'utilisation des antirétroviraux lorsque les CD4 était < 350 CD4/mm³ est passée de 17 % en 1996-97 à 73 % en 2004-06. Les taux de mortalité sont passés de 4,3 pour 100 personnes-années (%PA) avant 1996 à 0,9 %PA en 2004-06.

1 - Lewden C, Chêne G, Morlat P et al., « HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population », J Acquir Immune Defic Syndr, 2007, 46, 72-7

Un nombre attendu de décès (nombre de décès attendu si la mortalité dans la population d'étude était celle de la population générale) a été calculé en appliquant à la population d'étude les taux de mortalité de la population générale en tenant compte de l'âge, du sexe, de l'année et du pays de suivi. Ce qui a permis d'estimer des nombres de décès et des taux de mortalité en excès par rapport à ces décès attendus.

L'excès de mortalité par rapport à la population générale est passé de 4,1 %PA avant 1996 à 0,6 %PA en 2004-06. L'excès de mortalité était plus grand pour les personnes plus âgées, les personnes infectées par injection de drogues et les hommes par rapport aux femmes.

L'excès de risque augmenté avec l'âge à la séroconversion était présent pour toutes les périodes de suivi, et cela pourrait être expliqué par une reconstitution immunitaire sous traitement antirétroviral plus lente lorsque l'âge augmente, ou par des comorbidités plus nombreuses chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale et dont le retentissement devient visible avec l'âge. Cela n'a pas pu être vérifié car les comorbidités et facteurs de risques ne sont pas des données disponibles dans les statistiques de population générale. Concernant l'effet du sexe, il s'agit d'un risque de décès plus élevé pour les hommes une fois qu'on a tenu compte de la mortalité de base de la population. Bien qu'il n'y ait pas de variation significative de cet effet au cours du temps, il apparaît surtout avant 1996 et dans les périodes précoces d'utilisation des antirétroviraux. Il n'est pas commenté par les auteurs de l'article, mais il est en accord avec une autre publication de la même équipe qui retrouve chez les femmes une progression de la maladie plus lente après la séroconversion². Chez les personnes infectées par injection de drogue, la mortalité était en excès par rapport à la population générale à partir de 1996 y compris au début de l'infection. Cette mortalité en excès chez les toxicomanes est unanimement rapportée. Plusieurs raisons sont évoquées comme les risques liés à la consommation de drogues, un accès plus difficile aux traitements antirétroviraux et les co-morbidités dues aux hépatites virales.

Dans le groupe des personnes infectées par voie sexuelle, la mortalité était en excès par rapport à la population générale avant 1996, quels que soient la durée d'infection par le VIH et l'âge. Pour la période la plus récente 2004-06, la mortalité cumulée 5 ans après la séroconversion était similaire à la population générale, quel que soit l'âge. Par contre un excès persistait au-delà de 5 ans après la séroconversion, avec excès cumulé de mortalité à 10 ans de 4,8 % pour ceux qui avaient séroconverti entre 15 et 24 ans (pour une mortalité cumulée de 5,4 % à 10 ans) et de 4,3 % pour ceux qui avaient séroconverti au-delà de 45 ans (pour une mortalité cumulée de 12,2 % à 10 ans). La diminution de l'excès de mortalité régulièrement au cours du temps calendaire traduit l'amélioration des stratégies de prise en charge au cours du temps. L'excès de mortalité persistant 10 et 15 ans après la séroconversion pourrait être une estimation pessimiste car les personnes suivies à long terme en 2004-06 ont été infectées avant la mise à disposition des combinaisons antirétrovirales et ont pu avoir des périodes sans traitement alors qu'elles l'auraient nécessité ; ce sera moins le cas pour les personnes qui ont séroconverti plus récemment.

A contrario, cette population de séroconvertisseurs est probablement particulièrement favorisée, au moins ceux ayant séroconverti depuis 1996, puisque le suivi précoce au cours de l'infection par le VIH leur a permis de bénéficier des traitements antirétroviraux au moment où ils étaient indiqués. Cela n'est pas le cas pour les personnes dont le diagnostic est fait plus tardivement dans le cours de leur infection. Les estimations d'excès de mortalité seraient dans ce cas sous-estimées par rapport à l'ensemble des personnes infectées par le VIH.

Ces données sont cohérentes avec une étude réalisée dans la collaboration de cohortes européennes et américaines ART-CC qui rapporte une espérance de vie après traitement antirétroviral qui a augmenté progressivement entre 1996 et 2005, et qui est plus courte chez les personnes infectées par injection de drogues et plus longue chez les femmes³.

En conclusion, cet article rapporte des estimations concernant l'excès de mortalité des

2 - Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K et al., « Gender differences in HIV progression to AIDS and death in industrialized countries : slower disease progression following HIV seroconversion in women », *Am J Epidemiol*, 2008, 168, 532-40

3 - The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, « Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies », *Lancet*, 2008, 372, 293-9

personnes infectées par le VIH dès la phase précoce de l'infection. Chez les personnes infectées par voie sexuelle, il n'y a pas d'excès de mortalité dans les 5 premières années de l'infection. Il est possible que pour les personnes infectées dans les années les plus récentes, cette période sans excès de risque soit plus longue. Par contre, cela n'est peut-être pas vérifié chez des personnes diagnostiquées plus tardivement dans le cours de leur infection et cela est un argument pour un dépistage plus précoce de l'infection. - **Charlotte Lewden**

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

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

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

JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

code postal

ville

pays

abonnement	France, UE	autres pays
	individuel	38 € 60 €
organismes	53 € 83 €	68 € 106 €
	étudiants	30 € 45 €
abonnements de soutien	76 €	90 €
		1 an 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

Traitement antirétroviral et rein

20

*Corinne Isnard Bagnis
Département de néphrologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)*

Une étude mettant en évidence une association entre contrôle de la réplication virale VIH et amélioration de la fonction rénale est l'occasion de faire le point sur les atteintes rénales survenant chez les personnes vivant avec le VIH.

L'infection par le VIH peut s'associer à différents types d'atteinte rénale dont certains résultent de l'infection directe des cellules rénales par le virus, comme la néphropathie associée au VIH (HIVAN). Bien que l'incidence de l'insuffisance rénale terminale ait diminué depuis l'utilisation de la trithérapie dans les pays industrialisés, la maladie rénale chronique reste assez fréquente dans la population des patients infectés par le VIH.

Dans les pays du Sud en revanche, il semble que l'atteinte rénale nécessitant l'épuration extra-rénale augmente, en partie grâce au dépistage plus systématique et à la meilleure prise en charge favorisant l'allongement de la survie.

Le traitement antirétroviral induit un bénéfice rénal certain chez les patients atteints d'HIVAN, bien que le niveau de preuves soit très limité. La question se pose du bénéfice potentiel du traitement lorsque la néphropathie n'est pas

une HIVAN ou d'étiologie précise inconnue. L'étude de Kalayjian et coll. publiée dans *AIDS* démontre la présence d'une association indépendante entre le contrôle de la réplication virale VIH par le traitement antirétroviral et une amélioration considérable de la fonction rénale chez des patients ayant au départ une baisse du débit de filtration glomérulaire (< 89 ml/min/1,73 m² avec protéinurie) et un faible taux de CD4 (< 200 /mm³). Ces résultats semblent se retrouver aussi chez les patients ayant un taux de CD4 plus élevé, et sont indépendants de l'ethnie et de la cause précise de l'atteinte rénale (non déterminée dans l'étude). L'atteinte rénale liée au VIH pourrait donc être plus fréquente et de présentation moins typique (HIVAN) que ce que l'on pense lorsque le stade de la maladie est avancé avec un état d'immunosuppression sévère, et le contrôle de l'activité du virus pourrait donc se traduire par l'amélioration de la fonction rénale.

La fréquence de l'atteinte rénale chez les patients infectés par le VIH n'est pas très bien documentée, mais plusieurs études récentes montrent que 5 % à 15 %¹ de ces patients présentent une maladie rénale chronique (MRC) suivant la définition et le stade considérés. Les



Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease
Kalayjian R.C., Franceschini N., Gupta S.K., Szczech L.A., Mupere E., Bosch R.J., Smurzynski M., Albert J.M.
AIDS, 2008, 22, 481-487

1 - Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD et al., « Chronic kidney disease in HIV infection : an urban epidemic », AIDS, 2007, 21, 15, 2101-3

2 - El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al., « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », N Engl J Med, 2006, 355, 22, 2283-96

3 - Tourret J, Tostivint I, Tezenas du Montcel S et al., « Outcome et prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients », Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2006, 1, 1241-47

4 - cf les recommandations de l'Infectious Disease Society of America, 2005

causes sont très diverses et insuffisamment documentées à l'heure actuelle.

On considère actuellement que le risque rénal et cardiovasculaire est majeur si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (stade 3), nécessitant une prise en charge spécifique avec contrôle strict des facteurs de progression des néphropathies. Ce peuvent être la maladie causale, mais surtout des facteurs non spécifiques comme le niveau de pression artérielle, le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (Sartan), le niveau de la protéinurie, le poids, le tabac, l'existence d'une dyslipidémie ou d'un diabète associé, l'existence d'une coinfection virale (en particulier C).

Cette étude rapporte une incidence de 18,1 % de patients présentant une protéinurie et un DFG inférieur ou égal à 90 ml/min/1,73 m². Ceci est à rapprocher d'autres études plus anciennes documentant la fréquence remarquable de la protéinurie dans la population des patients infectés par le VIH (jusqu'à 30 % dans certaines études), et on peut constater que la fréquence de la protéinurie n'a pas diminué dans cette population nord-américaine.

Les facteurs de risque de protéinurie avec ou sans altération du DFG sont dans cette étude les mêmes que ceux retrouvés dans la plupart des études antérieures, y compris en dehors du contexte de l'infection par le VIH (âge, diabète, HTA, sujet noir). La protéinurie est très fréquente même aujourd'hui, et le diagnostic précis de la néphropathie sous-jacente n'est malheureusement souvent pas fait, car peu de patients bénéficient d'une biopsie rénale, pourtant indiquée en théorie face à une protéinurie d'origine glomérulaire.

La fréquence de la MRC stade 3 n'est pas précisée, les patients étant séparés en stade 1 ou stade 2 et plus.

L'évolution de la fonction rénale dans cette étude est peu préoccupante sur l'ensemble de la cohorte (0,3 ml/min/1,73 m² par an) mais beaucoup plus inquiétante chez les sujets classés stade 1 (protéinurie et DFG > 90 ml/min/1,73 m²) puisque de l'ordre de 2,9 ml/min/1,73 m² par an de perte de DFG. Il est en effet surprenant de voir évoluer aussi vite des sujets dont la fonction

rénale initiale est très peu altérée, même si l'existence d'une protéinurie est un facteur de risque d'évolution péjorative.

Dans ce groupe, la fréquence du diabète et de l'HTA est significativement supérieure, ce qui laisse penser que la maladie rénale est le plus souvent indépendante de l'infection par le VIH et permet de comprendre mieux l'absence de bénéfice du traitement antirétroviral. Par ailleurs, il s'agissait de patients plus âgés et plus souvent noirs.

On peut d'ailleurs se demander si ces patients ont reçu le traitement symptomatique de la MRC indispensable (contrôle des facteurs de progression des néphropathies) avec pour objectif la diminution de la protéinurie au dessous de 0,5 gr/L et une pression artérielle inférieure à 130/80 mm HG. A noter que l'évolution de la protéinurie n'est pas prise en compte dans cette étude (un seul dosage rapporté pour le classement initial et non forcément concomitant de l'estimation de la fonction rénale). En revanche, les sujets à priori les plus à risque de dégradation de la fonction rénale (ceux classés stade 2 ou plus) s'améliorent d'environ 2,8 ml/min/1,73 m² tous les ans et 77,4 % des sujets classés stade 3 améliorent leur DFG au-delà de 60 ml/min/1,73 m². Si cette notion a déjà été rapportée dans d'autres études², elle peut s'expliquer par le fait que dans ce sous groupe, la protéinurie pourrait être le reflet d'une atteinte rénale secondaire au virus, mais ceci n'est pas précisément documenté dans l'étude, ce qui est dommage.

De plus, dans ce groupe, l'interprétation de l'évolution de la fonction rénale doit se faire en tenant compte des traitements ayant pu influencer positivement ou négativement les facteurs considérés (traitements par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone, niveau de contrôle tensionnel), ce qui ne fait pas partie des critères utilisés pour l'analyse statistique. Il est en particulier surprenant que l'évolution du DFG ne soit pas plus péjorative chez le sujet noir dans ce groupe, ce qui a été démontré dans la population générale et chez le patient infecté par le VIH dans de nombreuses études, la fréquence de l'HTA étant largement supérieure et son contrôle souvent plus difficile à obtenir chez ces patients.

Le bénéfice du traitement est retrouvé surtout chez les patients dont les CD4 sont inférieurs à 200 cellules/mm³, une immunosuppression plus profonde étant un facteur de risque connu d'atteinte rénale ainsi qu'un critère associé au mauvais pronostic tant rénal que vital chez le sujet insuffisant rénal et infecté par le VIH (même chez le dialysé)³.

Enfin, comme dans toutes les études sur la fonction rénale réalisées chez le sujet infecté par le VIH, il faut garder à l'esprit que les formules d'estimation du DFG (MDRD et Cockcroft) n'ont pas été validées dans cette population et qu'elles peuvent présenter une imprécision encore supérieure à celle établie dans la population générale ou chez les diabétiques, en particulier chez des patients susceptibles de présenter des anomalies des compartiments corporels et une masse musculaire diminuée. Finalement, cette étude souligne la persistance d'une forte implication rénale dans une population de patients infectés par le VIH. Le traitement antirétroviral semble apporter un bénéfice certain chez les sujets les plus immunodéprimés ayant la moins bonne fonction rénale au départ, ce qui suggère que la cause de leur néphropathie est sans doute liée à l'infection. En revanche, il est dommage que les causes précises de l'atteinte rénale ne soient pas mieux documentées, la multiplicité des facteurs potentiellement responsables d'une maladie rénale chronique étant bien établie. - **Corinne**

Isnard Bagnis

Points clés

5 % à 15 % des patients infectés par le VIH présentent une altération de la fonction rénale (définie par rapport au débit de filtration glomérulaire), ce qui représente un risque non seulement d'évolution vers l'insuffisance rénale sévère traitée par dialyse mais également une augmentation du risque cardiovasculaire.

L'estimation du débit de filtration glomérulaire et la recherche d'une protéinurie et/ou d'une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie) au cours du suivi des patients infectés par le VIH⁴ permet de faire le diagnostic de maladie rénale, de préciser son étiologie et de proposer un traitement cardiologique et néphroprotecteur.

Nouvelles parutions

*Aude Segond
Crips Ile-de-France*



Des recommandations pour gérer et dispenser des ARV dans les PED
Recommandations pour la gestion d'une pharmacie et la dispensation de médicaments antirétroviraux dans les pays à ressources limitées

Fédération internationale pharmaceutique (FIP),
La Hague (Pays-Bas)
FIP, août 2008, 84 pages
disponible sur hivaids.fip.org

Ce guide est destiné aux pharmaciens intervenant dans une structure hospitalière ou dans une pharmacie associative, gérée par une organisation humanitaire internationale ou par une association locale à base communautaire.

Il rassemble quatorze fiches de bonnes pratiques pharmaceutiques élaborées à partir de données recueillies auprès de cinq structures associatives de prise en charge des personnes infectées par le VIH au Mali et au Burkina Faso. Ces fiches décrivent les activités pharmaceutiques de prise en charge du VIH telles qu'elles ont pu être observées en Afrique de l'Ouest francophone à partir

desquelles sont proposées des procédures dans les principales fonctions relevant de la responsabilité du pharmacien : gestion logistique et organisationnelle relative au médicament, d'une part, à travers notamment l'aménagement du local, les modalités de stockage des médicaments, la sélection des fournisseurs, l'organisation des commandes, la gestion des stocks, la gestion des déchets ; et processus de dispensation et de suivi des patients, d'autre part.



Infection à VIH et politique en Afrique
Préservez notre avenir : rapport de la commission sur le VIH/sida et de la gouvernance en Afrique, une initiative du secrétaire général des Nations Unies

Commission économique pour l'Afrique (CEA), Commission du VIH/sida et de la gouvernance en Afrique (CVGA), Addis Abeba CVGA, 2008, 284 pages

disponible sur www.uneca.org

L'infection à VIH continue à poser de grands problèmes aux Etats africains en ce qui concerne leur aptitude à maintenir des institutions publiques efficaces, à appliquer des politiques judicieuses et à promouvoir l'état de droit. Mais la principale conclusion de ce rapport sur les effets de l'épidémie sur la gouvernance en Afrique

souligne qu'il est possible de relever et même de surmonter ces défis en cernant mieux l'épidémie propre à chaque pays, en utilisant de meilleures données pour bien gérer la riposte nationale ainsi qu'en obtenant des engagements politiques plus fermes à tous les niveaux de la société. Les conclusions du rapport sont résumées en huit messages clés : il existe en Afrique plusieurs types d'épidémies, de fortes disparités entre hommes et femmes ainsi qu'un nombre croissant d'enfants infectés ou touchés par le VIH ; la prévention doit rester une priorité ; les ressources humaines en santé sont insuffisantes ; l'acheminement et la gestion des financements doivent être améliorés et le leadership plus soutenu ; la bonne gouvernance, enfin, doit favoriser, grâce à un service public efficace, la participation de tous les citoyens dans la lutte contre l'épidémie.



Hépatologie
Hépatites virales

P. Marcellin et T. Asselah, directeurs

Doin, collection Progrès en hépato-gastroentérologie, n° 9, 2008, 384 pages

Cet ouvrage très complet effectue un état des lieux des connaissances sur les hépatites virales B, C, delta et E ainsi que

sur leurs implications pratiques. La première partie est consacrée à l'hépatite B : épidémiologie, virologie, résistance aux médicaments, histoire naturelle, la grossesse, le traitement chez les patients antigène HBe-positifs et chez les patients antigène HBe-négatifs. La deuxième partie s'intéresse à l'hépatite C : épidémiologie, virologie, histoire naturelle, les cas particuliers du patient insuffisant rénal chronique et du patient consommateur d'alcool, le traitement et le problème des non répondeurs, les effets secondaires des médicaments et la qualité de vie des personnes atteintes. Plusieurs chapitres sont ensuite centrés sur la transplantation hépatique, l'anatomie pathologique, les marqueurs sériques de fibrose, l'élastométrie impulsionnelle, les manifestations extrahépatiques liées au virus des hépatites B et C, la coinfection avec le VIH, le carcinome hépatocellulaire. Un chapitre évoque les stratégies de lutte contre les hépatites virales B et C en France. Les deux derniers font un point sur les hépatites delta et E.

LE POINT SUR...

3 L'allaitement sous couverture antirétrovirale

Stéphane Blanche

SANTÉ PUBLIQUE

7 Inde : une offre de tests rapides aux femmes
au moment de l'accouchement

France Lert

8 Prise en charge de l'infection chez l'enfant au Sud

Christian Mouala

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

10 Suivi de l'observance pour anticiper l'échec
virologique en Afrique

Catherine Seyler

RECHERCHE

13 L'essai Step, un coup de semonce dans la recherche
vaccinale anti-VIH

Gilles Pialoux

EPIDEMIOLOGIE

17 La surmortalité liée au VIH en fort recul dans les pays
industrialisés

Charlotte Lewden

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

20 Traitement antirétroviral et rein

Corinne Isnard Bagnis

PUBLICATIONS

22 Nouvelles parutions

Aude Segond

19 ABONNEMENT

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

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

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

gustavo Gonzalez-Canali
abdon Goudjo
jean-baptiste Guiard-Schmid
isabelle Heard
mélanie Heard
marie Jauffret-Roustide
france Lert
stéphane Le Vu
stéphane Lévy
yoann Madec
laurence Morand-Joubert
christophe Piletty
brigitte Quenum
gilles Requin
daniel Scott-Algara
aude Segond
caroline Semaille

président de Pistes :
michel Kazatchkine
directeur de la publication :
dider Jayle
directeur administratif :
antonio Ugdós
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

