

74^e RENCONTRE DU CRIPS ÎLE-DE-FRANCE

Contentons
nous
de faire
réfléchir
n'essayons pas
de convaincre
Georges Braque

LA PRIMO- INFECTION VIH

ACTUALITÉS 2009 ET IMPACT SUR LA PRÉVENTION

ANTONIO UGIDOS
DIRECTEUR, CRIPS

Bienvenue à tous. C'est une rencontre particulière car c'est la première que nous organisons avec Vih.org dont Didier Jayle est le directeur de la publication. C'est aussi une rencontre exceptionnelle de part le sujet, celui de la primo-infection, qui est d'une grande actualité et votre présence en témoigne. Les questions qui sont posées le sont en termes thérapeutique, clinique mais aussi de prévention et cette rencontre va tenter d'apporter des réponses dans ces différents domaines.

DIDIER JAYLE
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION, VIH.ORG / ATTACHÉ CONSULTANT, HEGP

Cette rencontre est la première manifestation publique de Vih.org. Nous avons choisi le thème de la primo-infection car c'est un sujet d'actualité qui pose des questions de trois ordres. Tout d'abord celle du traitement, traitée dans un numéro de *Transcriptases* datant de 1997. À la question posée aux praticiens « Que feriez-vous face à une primo-infection ? », tous étaient d'accord pour initier un traitement, sauf Jacques Lebovitch, qui émettait des doutes, excepté pour les formes graves. Douze ans plus tard, cette question est toujours d'actualité. Le deuxième enjeu est celui du diagnostic de la primo-infection à l'heure des tests rapides qui n'ont pas d'utilité pendant cette période. Le troisième enjeu est celui des messages de prévention et de la meilleure façon de communiquer sur la primo-infection.



CENTRE RÉGIONAL
DE RESSOURCES
D'INFORMATION ET
DE PRÉVENTION
SUR LE VIH/SIDA,
LES IST, LES HÉPATITES,
L'ÉDUCATION À LA VIE
AFFECTIVE ET SEXUELLE,
LES DROGUES,
LES DÉPENDANCES ET
LES CONDUITES À RISQUE
CHEZ LES JEUNES

Tour
Maine-Montparnasse
BP53 /
75755 Paris cedex 15
tél **01 56 80 33 33**
fax **01 56 80 33 00**
www.lecrisp-idf.net
info@lecrisp.net

ouvert au public
du **lundi** au **vendredi**
de **13h** à **19h**

LES PRIMO-INFECTIONS EN FRANCE : DONNÉES ACTUELLES

DANIELLE MESSAGER

JOURNALISTE, FRANCE INTER

Nous débutons avec vous Laurence Meyer. Vous êtes de l'unité de recherche Santé Reproduction Sexualité Infection VIH Épidémiologie à l'Inserm, vous êtes aussi responsable de la cohorte Primo qui a démarré en 1996. Nous allons voir avec vous les données actuelles et surtout quelles sont les pratiques des personnes lorsqu'elles sont dépistées positives au VIH.

LAURENCE MEYER

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS / PRATICIEN HOSPITALIER, RESPONSABLE DE LA COHORTE PRIMO ANRS, HÔPITAL BICÊTRE

Depuis plusieurs années, nous voyons augmenter les gonococcies et la syphilis, qu'en est-il de l'épidémie de VIH, de sa recrudescence ? L'objectif de cette analyse, au sein de la cohorte ANRS Primo (personnes suivies depuis la primo-infection), est d'étudier l'évolution au cours des années, depuis 1996, de l'utilisation du préservatif dans cette population, les liens entre charge virale ou traitement et utilisation du préservatif avec un partenaire de statut VIH différent. Le but est de mieux comprendre comment peut évoluer l'épidémie de VIH. À ce jour, la cohorte ANRS Primo a inclus 1 040 personnes (45 jours en médiane après la contamination). La plupart sont des hommes homo/bisexuels (70 %), les hommes hétérosexuels représentent 14 %, les femmes 16 %, les patients originaires d'Afrique subsaharienne 8 %, 13 % sont des patients asymptomatiques recrutés sur la base d'une séroconversion biologique mais sans aucun signe clinique de primo-infection. Depuis 1996, une augmentation en nombre et en pourcentage d'hommes homosexuels est observée. Pour les femmes et les hommes hétérosexuels, le recrutement est beaucoup plus faible et stable au cours du temps. Les patients sont suivis tous les six mois. Ils répondent à un questionnaire sur leurs pratiques sexuelles, sur l'usage du préservatif et sur leur-s partenaire-s.

Jusqu'en 1999, les patients répondaient à ces questions en face à face avec le médecin. À partir de 2000, un auto-questionnaire leur a été proposé. Il s'est avéré que le non-usage du préservatif était sous déclaré en consultation par rapport à l'auto-questionnaire. L'analyse a donc été limitée aux auto-questionnaires remplis depuis 2000 jusqu'en 2008. Elle portait sur les comportements sexuels à risque de transmission de VIH, c'est-à-dire les relations sexuelles non protégées anales ou vaginales avec un partenaire de statut VIH différent (négatif ou inconnu). Un des objectifs principaux était d'étudier les

liens entre prise de risque et charge virale. L'analyse de la cohorte portait sur le pourcentage de patients traités au cours du temps, le pourcentage de patients à charge virale indétectable et le pourcentage de patients qui rapportaient avoir eu des relations sexuelles non protégées au cours du temps.

Les analyses de l'ensemble de la cohorte montrent que le pourcentage de patients traités diminue au cours du temps. En 1999, 77 % des patients étaient traités, et en 2005, ils n'étaient plus que 43 %, ce qui s'explique par un recul des indications thérapeutiques au moment de la primo-infection, et par la fréquence des interruptions de traitement à cette période. Ce pourcentage réaugmente un peu par la suite. Par ailleurs, les interruptions thérapeutiques qui étaient assez fréquentes dans les années 2000 le sont maintenant de moins en moins.

Le pourcentage de consultations où le patient rapportait avoir eu au moins une relation sexuelle sans préservatif au cours des six derniers mois a augmenté régulièrement au cours du temps.

Les femmes ayant un partenaire régulier rapportaient, dans 12 % des visites, au moins un rapport sexuel non protégé avec un partenaire régulier de statut VIH négatif ou inconnu. Ce pourcentage est à peu près stable au cours du temps (2000 à 2008). Les facteurs liés à cette prise de risque sont des facteurs en lien avec la vulnérabilité ou la précarité : un niveau d'étude bas, étude primaire *versus* secondaire et universitaire ; la consommation d'alcool, de tabac ; le fait d'avoir plus de 50 ans. Ces facteurs ne sont liés ni à la charge virale, ni au fait d'être traitées ou pas ; le rôle de l'âge s'explique peut-être par un arrêt de l'utilisation du préservatif à visée contraceptive.

Pour les hommes hétérosexuels ayant une partenaire régulière, le pourcentage de visites où le patient rapportait une prise de risque est de 9 % en moyenne. Ce pourcentage augmente depuis 2006. Les facteurs associés à cette prise de risque étaient uniquement liés à la charge virale (< 10 000 copies/mL) et au fait d'être sous traitement. Ces hommes ayant une charge virale basse sont en effet traités depuis longtemps. Ceci est peut-être à mettre en relation avec une tentative de procréation. Le fait d'avoir trouvé une relation entre charge virale basse et une non-utilisation du préservatif est peut-être aussi le fait de la conséquence de la diffusion du concept de traitement comme prévention, « traitement as prevention » (*TasP*).

Chez les hommes homo/bisexuels avec un partenaire régulier de statut VIH négatif ou inconnu, on observe augmentation du pourcentage de visites où le patient rapportait avoir eu au moins une prise de risque. Ce pourcentage est de 10 %. Il augmente régulièrement depuis 2000. Les facteurs liés sont, comme pour les femmes, en rapport avec une certaine vulnérabilité avec en plus le fait, soit d'avoir une charge virale inférieure à 400 cp/mL, et d'être traités depuis plus de quatre ans, soit d'avoir une charge virale supérieure à 10 000 cp/mL. Chez les hommes homo/bisexuels avec un partenaire

occasionnel, le pourcentage de visites où le patient rapporte avoir eu au moins une prise de risque est de 20 %. C'est le pourcentage le plus élevé observé dans cette étude, il est de plus en légère augmentation depuis 2000. Les facteurs associés à cette prise de risque sont le fait de ne pas être traité et d'avoir une charge virale supérieure à 10 000 cp/mL, et d'avoir un taux de CD4 supérieur à 350/mm³.

En conclusion, peut-être ces données impliquent-elles de reconsidérer le traitement de la primo-infection à des visées de prévention de la diffusion. Probablement, l'évolution de l'épidémie de VIH chez les hommes homosexuels n'est pas uniquement liée au fait que certains sujets ne connaissent par leur séropositivité, puisqu'on voit des comportements à risque chez des sujets qui connaissent leur diagnostic et qui sont suivis régulièrement dans une structure médicale.

QUESTIONS DE LA SALLE

DIDIER JAYLE — Les questions posées à l'inclusion, étaient-elles reposées par la suite ? Vous définissez le risque par rapport anal ou vaginal, qu'en est-il des rapports oro-génitaux ?

LAURENCE MEYER — Les questions qui portent sur la façon dont le patient a été contaminé ne sont posées qu'une fois, lors de l'inclusion, très proche de la contamination. C'est probablement une erreur. Nous allons les réinterroger sur cette question, à distance de la contamination et du diagnostic de primo-infection. Sinon nous ne leur posons pas, actuellement, de questions sur l'éventail de leurs pratiques sexuelles au cours de leur suivi.

GILLES PIALOUX — Qu'est-ce qui s'oppose en 2009 à ce que le contaminateur soit renseigné ?

LAURENCE MEYER — Rien ne s'y oppose, nous avons mis cela en place dès le début de la cohorte en 1996. Mais cela ne marche pas très bien : nous n'avons recruté qu'une vingtaine de partenaires possiblement à l'origine de la contamination du patient inclus dans la cohorte Primo. Pour les autres, s'ils ont été informés par leur partenaire inclus dans Primo, ils ne sont pas venus.

PLACE DE LA PRIMO- INFECTION DANS LA DYNAMIQUE DE L'INFECTION À VIH CHEZ LES GAYS

DANIELLE MESSAGER

Je passe la parole maintenant à Marc Wainberg. Comme régulièrement au sein du Crips, nous nous intéressons

à ce qui se passe à l'étranger, nous allons donc voir aujourd'hui du côté de Montréal au Québec. Mark Wainberg vous êtes de l'université Mac Gill. Comment prend-on en charge la primo-infection, quel est son dépistage, quelle est la pratique dans ce domaine ?

MARK WAINBERG

**DIRECTEUR DE RECHERCHE, UNIVERSITÉ
MAC GILL, MONTRÉAL**

Il s'agira ici de la primo-infection dans la dynamique de l'infection à VIH chez les gays dans un contexte québécois. Les mutations liées à la résistance représentent un deuxième aspect de ce sujet. Nous savons aujourd'hui, grâce à des études, que les résistances aux médicaments peuvent être transmises sexuellement, ce qui représente aussi un problème de santé publique. Les études dont il sera question sont le fruit d'une collaboration entre les fondamentalistes, les groupes communautaires et les chercheurs en sciences sociales.

L'analyse de la transmission du gène Pol codant pour la transcriptase inverse est suffisante pour reconstruire les événements de transmission du virus. Ceci a permis de relier entre elles les personnes infectées par le même virus au sein d'un même ensemble appelé « cluster ». Ainsi, la transmission du virus se fait en cascade et les résistances aux médicaments le sont également. Dans une étude, publiée en 2007 dans la revue *Journal of Infectious Diseases*, menée auprès de plus de 500 personnes en primo-infection, sur une centaine non traitée et plus de 600 en phase chronique, la moitié des nouvelles infections en primo-infection formait des clusters, pour l'autre moitié, les séquences étaient uniques. Ce qui veut dire que 50 % des primo-infections sont dues à des patients en primo-infection. La charge virale pendant la primo-infection est plus élevée qu'à n'importe quel autre stade de l'infection. Cela veut dire que les personnes en primo-infection sont aussi le plus à risque de transmettre le VIH, ce qui est un argument en faveur d'un traitement précoce, si l'on considère les choses du point de vue de la santé publique. L'âge moyen pour l'infection des patients de la cohorte Primo du Québec est de 38 ans. La plupart des patients sont des hommes (80 à 90 %). La plupart des jeunes hommes gays de 18 à 22 ans utilisent le préservatif presque à chaque relation sexuelle, contrairement aux hommes de 35 ans qui ne semblent plus l'utiliser. C'est tout du moins l'hypothèse qui est faite pour expliquer que les jeunes ne fassent pas ou peu parti de nos cohortes.

Il y a aussi ce problème de transmission des mutations associées aux résistances aux médicaments, et en particulier, les résistances aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). En revanche, les mutations associées aux inhibiteurs de protéase (IP) sont moins transmissibles. Ceci s'explique par le fait que les mutations associées aux INTI affectent moins le « viral fitness » que les mutations associées aux IP. La question en santé publique serait alors de se dire qu'il faudrait trai-

ter en première intention avec des IP plutôt qu'avec des INTI ou alors avec des INTI de seconde génération.

Les tests rapides peuvent nous aider à réduire le nombre de nouvelles infections en réduisant le temps d'attente du résultat et en offrant une confidentialité aux patients. C'est une des raisons pour lesquelles, selon moi, il ne faut pas criminaliser le patient. Ce sujet n'est pas nécessairement très populaire au Canada. La raison principale de cette non-criminalisation est d'ordre éthique. La personne nouvellement infectée risque de ne pas se soumettre aux tests de diagnostic et les taux d'infection risquent d'être plus élevés encore, car nous ne serons pas arrivés à identifier rapidement un grand nombre de patients nouvellement infectés. Ce qui signifie aussi que leur statut immunologique va se détériorer avant l'initiation d'un traitement. Une personne nouvellement infectée ne connaissant pas son statut ne peut être accusée de crime si elle infecte une autre personne. En ce qui concerne le don du sang, il est encore aujourd'hui impossible pour un homme homosexuel séronégatif de faire un don du sang. Alors que les tests « polymérase chain reaction » (PCR) offrent de nos jours un moyen efficace de dépistage des donneurs de sang. Ils devraient donc être considérés comme éligibles car aucun risque n'est associé à ces donneurs.

Le projet SPOT, une place pour faire le point

À Montréal, une « vitrine » s'est installée au sein d'un village gay. Les personnes qui le souhaitent peuvent s'y rendre pour faire un test de façon anonyme, y trouver une écoute mais aussi du counseling. Le test rapide utilisé en Colombie Britannique est celui élaboré par Biotica, c'est un test IST. Le résultat est obtenu en une minute seulement. Il faut prendre le temps, soit environ 20 minutes avant le test et 20 minutes après. Au sein de cette vitrine, ce ne sont pas des cliniciens qui font les tests mais des personnes recrutées dans les groupes communautaires. Ce projet est une collaboration entre groupes communautaires, cliniciens, chercheurs en recherche fondamentale (virologues, épidémiologistes...), et chercheurs en sciences sociales.

QUESTIONS DE LA SALLE

ANTONIO UGIDOS — Quels éléments avez-vous pour expliquer le fait que les jeunes utilisent le préservatif et les trentenaires beaucoup moins ?

MARK WAINBERG — C'est une question difficile. Je crois qu'il y a 20 ou 25 ans, quand nous n'avions rien à offrir à nos patients, ils étaient plus nombreux à prendre leurs précautions. Nos médicaments marchent très bien, alors peut-être que certaines personnes à l'intérieur de ces communautés vulnérables pensent que ce n'est pas si grave d'être infectées puisqu'il y a les traitements.

GILLES PIALOUX — Y a-t-il un changement de comportement à l'annonce de la primo-infection ?

MARK WAINBERG — Après la sortie de nos études statistiques, il y a eu des personnes pour dire qu'il y avait des bombes ambulatoires parmi nous. C'était choquant.

Je ne suis pas du tout de cet avis. Notre espoir repose sur ces recherches menées en collaboration, qu'elles puissent convaincre les personnes vulnérables de prendre des précautions. Nos cohortes sont constituées de personnes bénévoles qui viennent avant l'infection, elles se savent à risque, entrent dans la cohorte et se soumettent tous les quatre mois à un dépistage. La question est de savoir pourquoi elles prennent des risques alors qu'elles sont bien informées.

LES TESTS RAPIDES

MISE AU POINT, QUALITÉ DES TESTS, STRATÉGIES ACTUELLES DE DÉPISTAGE DANS LES POPULATIONS À FORTE INCIDENCE ; À QUAND DES TESTS RAPIDES DÉPISTANT LA PRIMO-INFECTION ?

DANIELLE MESSAGER

Nous allons voir avec François Simon, professeur exerçant à l'hôpital Saint-Louis, les qualités des tests rapides. Comment s'insèrent-ils éventuellement dans les stratégies actuelles de dépistage, en particulier dans les populations où il y a une forte incidence ? Au niveau de la primo-infection, les tests rapides servent-ils à quelque chose ? Apparemment non, mais pourrions-nous voir un jour des tests rapides utiles en primo-infection ?

FRANÇOIS SIMON

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS / PRATICIEN HOSPITALIER, HÔPITAL SAINT-LOUIS

Cette présentation est le fruit de travaux communs avec les équipes de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et des cliniciens de l'hôpital Saint-Louis. Nous savons que l'incidence en France est de 5 000 à 6 000 cas par an dont au moins 25 % sont des cas récents, il est donc évident que cette incidence reste trop importante. Dans 60 à 80 % des cas en France, un test de dépistage est une analyse qui détecte à la fois les anticorps et l'antigène p24. Actuellement, ces tests Elisa combinés, appelés tests de 4^e génération font office de « gold standard ». Très récemment, il a été demandé que ces tests de 4^e génération soient obligatoires pour tous les dépistages faits en France, mais il existe encore un blocage, indépendant de notre volonté. Il a été exigé pour ces tests une sensibilité d'au moins 50 picogrammes/mL, ce qui en ferait des tests très sensibles, mais certains peuvent voir là une entrave commerciale. En France, la confirmation de diagnostic d'une infection par VIH se fait toujours par Western blot.

Comment se passent les tests en pratique ? Ils sont réalisés sur des automates qui détectent à la fois les antigènes et les anticorps et peuvent aussi les différencier entre réactivités vis-à-vis des antigènes ou des anticorps. Il est ainsi possible de savoir si le patient est en primo-infection. Ces tests coûtent entre un et deux euros. Ces auto-

mates donnent un résultat en moins de 20 minutes, mais le plus important est la praticabilité et la possibilité de faire des tests de manière unitaire. Les tests rapides, dit tests simples et rapides sont tout sauf simples. Sous les morceaux de plastique, il y a énormément de savoir-faire et de technologie. Ces tests possèdent tous un contrôle de migration prouvant que le plasma ou le sang total a bien migré le long de la bandelette.

Les matrices utilisées dans le dépistage sont le sang total, le sérum ou plasma et la salive. Le sang dit « total » est en pratique le sang capillaire prélevé après piqûre au bout d'un doigt. Il ne peut pas être conservé, une alternative étant alors de le récolter sur papier filtre pour conservation. Le sérum ou plasma reste le liquide « royal » pour les analyses biologiques. Après recueil, il est centrifugé pour séparer ces différents composants et se conserve très bien à basse température permettant une utilisation pour plusieurs tests immuno-sérologiques sans avoir à prélever de nouveau le patient. Quant à la salive, il s'agit en réalité du liquide crévicaire, sécrété entre les gencives et les lèvres, qui est utilisé pour les tests rapides. En France, la réglementation restreint l'utilisation des tests du dépistage du VIH à des prélèvements sériques ou plasmatiques. Au niveau du test, le prélèvement est déposé et il se produit une réaction immunologique entre les antigènes VIH artificiels pré-déposés sur le test et les anticorps anti VIH du patient quand celui-ci est infecté. Au stade de la primo-infection, le risque de transmission du virus est beaucoup plus élevé qu'en phase asymptomatique. La charge virale est très élevée puis diminue en phase asymptomatique et remonte quand le patient déclare le sida.

La primo-infection est un phénomène très complexe qui s'étale dans le temps. La primo-infection peut être définie en six stades sérologiques. Ainsi, au stade un (entre un et six jours) le seul marqueur observé est l'ARN et au stade six il y a « apparition » complète de tous les anticorps. C'est ce que l'on observe notamment sur Western blot. Au fur et à mesure que les semaines s'écoulent le Western blot se complète. Ceci peut prendre parfois plus d'un an. Il faut garder à l'esprit que chaque patient est unique et que chaque primo-infection l'est aussi. On peut résumer ces phénomènes sérologiques lors de primo-infection en une phase précoce de positivité des tests moléculaires et des « enzymes immunoassays » (EIA), une seconde phase où l'infection est bien établie avec des bandes au Western blot et une phase tardive où tous les marqueurs sont exprimés. La positivité des tests rapides commence au mieux en fin de phase précoce de l'infection.

Les tests utilisés pour détecter le VIH sont construits sur la base d'une reconnaissance des infections VIH par souche occidentale VIH-1 M sous-type B et de VIH-2 sous-type A en sérologie. Environ 50 % des infections VIH en France sont de sous-type B, 48 % des non-B, et 2 % des VIH-2 ou VIH-0. Il existe donc un risque de performance altérée et tout particulièrement au moment de

la primo-infection avec une faible affinité des anticorps avec les antigènes du test, en particulier chez un patient en séroconversion et infecté par un sous type non-B. L'Affsaps a évalué, en 2008, différents tests marqués CE avec pour matrice le sérum sur un panel de séroconversion. Cette étude montre que certains de ces tests ne reconnaissent pas tous les patients séropositifs. On observe aussi sur ce panel, un effet de crochet, c'est-à-dire qu'il y a une re-négativation du test au bout d'un certain temps. Cette étude a surtout montré que lorsque l'infection est installée en phase chronique, les tests rapides donnent satisfaction. Toutefois en primo-infection au mieux 50 à 70 % environ des sérums étaient reconnus contre 95 % pour le même panel avec des tests de 4^e génération.

Une autre étude avec pour matrice le sang capillaire et la salive a été menée, afin d'évaluer quatre tests marqués CE dont le Determine 4^e génération (4G). Le sang capillaire est une matrice difficile, de sensibilité inférieure au sérum. Pour le test Determine 4G, la sensibilité doit être améliorée car il n'est pas tout à fait au point, d'autres compétiteurs arrivent et ces tests rapides de 4^e génération devraient s'améliorer.

Les limites des tests rapides résident principalement dans la difficulté d'évaluation sur sang total et salive et leur moindre sensibilité, comparés au test Elisa.

QUESTIONS DE LA SALLE

SYLVIE FRIDMANN, GYNÉCOLOGUE — Avez-vous des données sur les tests rapides faits à la maternité pour les mères dont la sérologie n'est pas connue ?

FRANÇOIS SIMON — Ces tests sont généralement effectués sur sérum et plasma. Beaucoup d'hôpitaux utilisent maintenant directement des tests de 4^e génération.

TRAITER LES PRIMO-INFECTIIONS : INTÉRÊT POUR L'INDIVIDU OU LA COMMUNAUTÉ ?

DANIELLE MESSAGER

Je passe la parole à Christine Rouzioux. Vous allez nous parler d'un sujet qui a effectivement déjà été abordé et dont on va débattre par la suite. Faut-il traiter les primo-infections ? Cela représente-t-il un intérêt pour l'individu, un intérêt pour la collectivité ou un intérêt pour les deux ?

CHRISTINE ROUZIUX

DIRECTRICE DE L'UNITÉ DE VIROLOGIE

ESSAI ANRS 147 OPTIPRIM, HÔPITAL NECKER

Les avantages en faveur d'un traitement précoce sont de

réduire les symptômes, limiter la destruction des CD4 et de les restaurer. Le problème est de ne pas savoir quelle est la durée de ce traitement, surtout les effets secondaires et la toxicité qu'il entraîne à court, moyen et long terme. Pour autant, le traitement est prescrit aux patients, qui d'emblée, ont des marqueurs de progression réelle. Actuellement, la discussion porte sur la nécessité ou non de traiter la primo-infection. La question des réservoirs VIH apporte de nouveaux éléments en faveur d'un traitement précoce.

Au cours de la primo-infection, le virus entre dans l'organisme et atteint rapidement les ganglions lymphatiques qui vont être un vrai site d'amplification. Puis, de nombreuses cellules vont s'infecter et les ganglions produire de nombreuses particules virales qui vont être libérées dans le sang périphérique pour finalement diffuser dans tout l'organisme. De plus, il y a également une grande diffusion du virus dans les différents « compartiments » et surtout au niveau des organes génitaux. En étudiant les cohortes ANRS, il s'est avéré que certains patients, après une dizaine d'années d'infection, ont un taux de virus circulant inférieur à 500 copies avec un réservoir très bas. La question qui s'est alors posée était de savoir quels étaient les mécanismes immunitaires qui entraient en jeu dans l'arrêt de la multiplication virale. Des analyses de la cohorte Primo ont révélé que le traitement précoce permettait de diminuer l'ADN VIH dans le sang, mais surtout dans les réservoirs. L'équipe d'inféctiologues du CHR d'Orléans a également mis en évidence que c'est au cours de la primo-infection que les plateaux les plus bas, en termes de réserves de virus, sont atteints, comparativement au stade chronique. De la même manière, en analysant des biopsies du tissu rectal, il s'avère que ce sont les patients traités en phase de primo-infection qui avaient le tissu rectal le moins infecté. Voici donc un autre argument en faveur des traitements précoces. Nous avons observé aussi un autre élément, tant dans la cohorte Primo que dans celle d'Orléans : certains sujets traités précocement en phase de primo-infection sur une période de deux à quatre ans avec interruption de traitement, et qui se trouvent à présent en phase chronique, sont stabilisés. À l'arrêt du traitement, la réplication virale n'a pas repris et le réservoir est extrêmement bas, moins de 70 copies. Chez ces patients, comme pour ceux de l'étude ANRS Visconti (étude en cours qui concerne ce type de patients), les CD8 bloquent la capacité répliquative des CD4.

Pour aller plus loin dans cette piste de recherche, un nouvel essai, Optiprim, a été proposé à l'ANRS. C'est un essai randomisé, multicentrique de phase III qui va évaluer, chez des patients en primo-infection, l'impact sur les réservoirs d'un traitement puissant. Il sera proposé pendant deux ans, et si le nombre de copies devient inférieur à 50, il sera suspendu. C'est la première fois qu'un tel essai est fait de façon randomisée. Les critères secondaires sont des critères virologiques et immunologiques. Les objectifs d'Optiprim sont de traiter pour

limiter l'infection de cellules mémoires et empêcher la constitution de réservoirs à très longue durée de vie. Réduire le réservoir, c'est-à-dire réduire l'ADN viral ; c'est permettre de limiter l'activation chronique délétère pour bon nombre de patients, préserver, voire restaurer l'immunité innée et les réponses TCD4 et TCD8 spécifiques. Dans ce cadre, l'idée est aussi d'analyser la façon dont se constitue le réservoir.

Le traitement, dès la primo-infection, présente un intérêt collectif dans la réduction du risque de transmission. Plus il y a de virus dans le sang périphérique et plus il y en a dans le sperme et dans les sécrétions génitales féminines. Au stade de la primo-infection le nombre de virus peut être très élevé. Quid du risque de transmission ? L'analyse des clusters de contamination de la cohorte Primo montre que 30 % des 689 virus de la cohorte sont impliqués dans 69 « clusters de contamination ». De plus, 80 % des clusters impliquent des personnes de la même région, il existe une vraie notion de « cluster géographique ». Au sein d'un même cluster, il n'est pas possible de dire qui a contaminé qui, mais c'est le même virus qui circule. Il y a également au moins trois clusters de virus résistants. Une fois dans l'organisme, le virus résistant se réplique à l'identique, et la résistance est définitive.

En conclusion, l'intérêt individuel du traitement en primo-infection n'est pas démontré, sauf pour les patients présentant d'emblée des marqueurs de progression. L'étude Visconti et l'essai Optiprim seront sans doute à même d'apporter un certain nombre de réponses, la primo-infection étant une période assez favorable pour réduire les réservoirs, tout en préservant le système immunitaire.

QUESTIONS DE LA SALLE

NICOLAS VIGNIER, INTERNE EN SANTÉ PUBLIQUE, INSTITUT PASTEUR — Quelles sont les réflexions que vous avez menées pour proposer d'arrêter le traitement au bout de deux ans, n'y a-t-il pas un risque de résistance ? Vous dites que 30 % des contaminations viennent de clusters dans la cohorte Primo. Ces virus ne peuvent-ils être ceux de personnes ayant contaminé la cohorte ?

CHRISTINE ROUZIUX — Le traitement dure trois ou quatre ans car des contaminations à l'arrêt, syndrome lié à la réplication virale, étaient craintes. En ce qui concerne les clusters, je ne sais pas qui est le contaminateur. C'est peut-être une personne extérieure à la cohorte. Je sais juste que deux personnes dans un même cluster sont dans un même réseau de contamination. Il y a des études qui permettraient de le montrer. Les virus des patients en primo-infection circulent beaucoup et sont à l'origine de 30 % des primo-infections. Ce qui veut aussi dire qu'il y a 70 % de patients en phase chronique qui contaminent.

TABLE RONDE : COMMENT OPTIMISER LES MESSAGES DE PRÉVENTION AUTOUR DE LA PRIMO-INFECTION ?

GILLES PIALOUX, rédacteur en chef, Vih.org, chef de service, hôpital Tenon / **CÉCILE GOUJARD**, directrice scientifique, cohorte Primo, ANRS / **LAURENCE WEISS**, chef de service, HEGP / **EMMANUEL CHÂTEAU**, coordinateur mission Prévention, Act Up-Paris / **MARK WAINBERG** / **JEAN-MARIE LE GALL**, responsable Méthodologie, innovation, recherche et évaluation, Aides / **CHRISTINE ROUZILOUX**

CÉCILE GOUJARD — Il y a encore énormément de recherches à poursuivre en primo-infection. La cohorte Primo recrute moins de 10 % des personnes infectées dépistées en France. Il est important que les patients participent à ce type de recherche. La question de savoir pourquoi les personnes sont infectées n'est pas assez posée par les médecins. C'est un des points qui est en cours d'étude dans la cohorte actuellement.

GILLES PIALOUX — Comme Mark Wainberg l'a dit, la situation a beaucoup changé. La primo-infection pèse énormément sur les nouvelles contaminations. Je crois que c'est une question qui doit privilégier une approche transversale qui concerne les sciences dures, comportementales et sociales.

LAURENCE WEISS — La question du problème de la mise en route d'un traitement pour ceux qui sont absourdis à l'annonce du diagnostic avec une charge virale élevée n'a pas été abordée. Tout cela pèse dans la décision de proposer ou non un traitement. Il faut du temps pour le patient en primo-infection.

JEAN-MARIE LE GALL — Je voudrais situer les choses du point de vue des séro-concernés. Pour eux, la primo-infection n'existe pas, elle n'a ni consistance matérielle, ni représentation mentale. Les cohortes ont un énorme intérêt mais ne répondent pas à la question fondamentale qui est de savoir ce qui fait qu'une personne va se faire dépister, et le fait-elle suffisamment tôt ? Il y a deux manières d'agir : auprès des médecins généralistes avec pour objectifs de les aider à repérer les symptômes de la primo-infection, mais aussi à parler de sexualité ; sur les personnes directement concernées par leur santé et rendre possible le fait de pouvoir parler d'un rapport sexuel non protégé. Il faut changer l'idée que le dépistage est la sanction suite à une prise de risque. Vous pouvez vous être exposé à un risque et vous faire dépister autant de fois que vous le voulez.

EMMANUEL CHÂTEAU — Traiter en primo-infection peut constituer un intérêt personnel mais pas forcément en matière de prévention. Sachant que les personnes dépistées en primo-infection sont minoritaires, les vrais déterminants de la contamination VIH sont avant tout comportementaux.

Il y a peu d'études sur la transmission par fellation mais Laurence Meyer change le questionnaire pour préciser cela dans la cohorte. L'hypothèse qui peut être avancée, est que la part des contaminations liée aux pénétrations anales pourrait diminuer (mais pas le risque) et la part des contaminations attribuables aux fellations pourrait augmenter dans la cohorte.

DANIELLE MESSENGER — Quelle est la position des médecins ?

GILLES PIALOUX — Est-ce que la primo-infection pèse lourdement dans les contaminations ? La réponse est oui, c'est indiscutable ! Le poids massif de la primo-infection a été modélisé dès 1994 (cf. J.A. Jacquez et al., *Journal of Aids*, 1994). En 2009, un autre travail de modélisation réalisé en Australie (cf. D.P. Wilson et al., *Sex Health*, 2009) explique que seulement 3 % des Men who have sex with other men (MSM) australiens en primo-infection sont responsables de 19 % des nouveaux diagnostics d'infections à VIH. Ce taux monte à 50 %, si aux primo-infections on ajoute les diagnostics non faits, car 9 % des MSM australiens non diagnostiqués seraient responsables de 31 % des nouveaux diagnostics VIH.

EMMANUEL CHÂTEAU — Personne ne s'interroge réellement pourquoi tant de gays sont diagnostiqués lors de la primo-infection. C'est parce que les gays sont plus informés sur cette question. Le problème aujourd'hui, c'est que tous les gays ne le sont pas suffisamment et cela fait plus de trois ans maintenant qu'Act Up demande, notamment à l'Inpes, des campagnes d'information sur la symptomatologie de la primo-infection à destination des gays.

MARC DIOT, BÉNÉVOLE AU PÔLE SANTÉ DU CENTRE LGBT — J'entends souvent parler des relations anales, vaginales, mais chez les gays, il y a d'autres pratiques et les médecins ne les connaissent pas toutes.

ODILE VERGNOUX, ACTIONS TRAITEMENT ET HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÉTRIÈRE — J'avais une question concernant le risque transfusionnel : est-ce qu'il n'y a pas une période de quelques jours où la personne serait contaminante sans détection de charge virale possible ?

MARK WAINBERG — Ce risque existe pour tout le monde. Aujourd'hui au Canada, si j'étais un homme de 50 ans qui a expérimenté une fois une relation homosexuelle à 18 ans, je serais exclu comme donneur de sang bien qu'aujourd'hui je sois marié depuis 35 ans avec sept enfants à la maison. Vous comprenez la situation ?

DANIELLE MESSENGER — Est-ce que la personne se disant peu contaminante, avec une faible charge virale, utilise moins le préservatif ?

GILLES PIALOUX — C'est une question très importante que nous nous posons souvent et depuis longtemps.

?????

Bénédicte Astier

Isabelle Baldisser

Antonio Ugidos

ISSN 1242-1693

Dans le cadre de la mission Réduction des risques sexuels (RDRs) que nous avons conduite avec France Lert, nous avons constaté qu'il existait peu de publications. Une quarantaine d'études sont disponibles avec des données récentes en Afrique sur la prophylaxie et la pré-exposition.

LAURENCE WEISS — Avec une charge virale indétectable, le risque de transmission est probablement beaucoup plus faible même s'il existe. Les patients en sont bien conscients et comprennent que le risque n'est pas nul.

EMMANUEL CHÂTEAU — La question se pose pour la circoncision en Afrique subsaharienne où la transmission est majoritairement hétérosexuelle et où une faible proportion des hommes est circoncise. La circoncision peut avoir une incidence sur le risque de transmission. En le sachant, la compensation du risque est posée. De plus, des données indiquent que le bénéfice attendu de la part de la réduction de la charge virale, au niveau collectif, avec l'arrivée des antirétroviraux hautement actifs, a été totalement annihilé par l'augmentation des prises de risque de la communauté gay.

JEAN-MARIE LE GALL — Le désir sexuel et le désir de le réaliser ne mobilisent pas des connaissances rationnelles. Les études réalisées avec le sociologue Jean-Yves le Talec sur les messages de réduction des risques, montrent que les gays interrogés les entendent mais n'y croient que très modérément, c'est-à-dire qu'ils composent entre la stratégie préventive maximale (le préservatif et/ou la confiance dans le statut sérologique connu du partenaire) et les stratégies possibles de réduction du risque. Les hommes, en ayant intégré les informations disponibles, vont ensuite essayer d'équilibrer la gestion du plaisir et celle du risque. Il faut revoir la façon de communiquer pour ne pas opposer les différents messages, préventifs et de réduction des risques.

JEAN LAMARCHE, PHARMACIEN — Est-ce que faire un traitement pendant la primo-infection de trois mois présente des inconvénients ? Ou est-ce qu'il y a tout à y gagner ?

CHRISTINE ROUZIUX — Cela ne marche pas bien sur les réservoirs, car trois mois ne sont pas suffisants. Le modèle de la transmission mère-enfant, montre qu'en trois mois la prévention de cette transmission est possible. Donc il y a un certain nettoyage des compartiments. Mais ce n'est pas suffisant.

LAURENCE WEISS — Les cliniciens ne sont pas très chauds pour traiter trois mois. Cela n'a pas d'intérêt en termes immunologique et virologique.

JEAN LAMARCHE — Mais si l'information donnée est de commencer un traitement qu'il ne faut plus lâcher, cela risque de faire des dégâts considérables. Comment faire passer une information utile ?

CHRISTINE ROUZIUX — Je crois que c'est là tout le débat. Sur combien de temps faut-il traiter ? Et le fait qu'en ce moment les interruptions de traitement ne soient plus le sujet nous gêne beaucoup.

DANIELLE MESSENGER — Que fait-on aux urgences pour les personnes qui se présentent après une prise de risque ?

GILLES PIALOUX — Le patient reçoit un traitement, revient après 48 heures pour réévaluer avec l'expert la situation et repart, si nécessaire, avec quatre semaines de traitement. Les personnes traitées en prophylaxie post-exposition doivent avoir accès à une information privilégiée sur les symptômes de la primo-infection.

EMMANUEL CHÂTEAU — En 1999, quand j'ai été infecté, on était censé étudier le résultat d'un traitement en primo-infection par rapport au non-traitement. Dix ans après, on ne sait toujours pas. Pourquoi ?

CÉCILE GOUJARD — Sur le traitement de la primo-infection, il y a une avancée dans le sens où la prise en compte de certains marqueurs pour débiter le traitement immédiat est associée à un bénéfice direct pour les patients.

ANTONIO UGIDOS

Cette rencontre nous pousse à repenser un certain nombre de messages de prévention. Face au VIH, nous sommes tous à risque, mais certaines personnes le sont plus que d'autres. Nous avons un travail d'incitation au dépistage à faire en population générale et de facilitation du renouvellement de celui-ci dans les groupes à haute prévalence. Concernant la fellation, le message doit préciser les risques, en particulier chez les gays. Pour finir, nous avons peu communiqué sur les signes de la primo-infection car peu spécifiques, il est peut-être nécessaire de réviser ce point de vue, pour permettre un repérage précoce dans les groupes les plus exposés.

CRIPS