

CROO 2009

15^e Conférence
sur les rétrovirus
et les infections
opportunistes

Parmi nos lecteurs, il en est certainement quelques-uns pour penser que produire un compte rendu de la CROI 2009 à mi-distance de la CROI 2010 est preuve d'un certain laisser-aller...

Que nenni ! Nous avons traité de l'actualité en temps réel sur vih.org

et opté avec Christophe Martet, qui nous a rejoints pour ce numéro, pour le temps de... la réflexion, compte tenu des polémiques scientifiques qui ont agité cette cuvée 2009 de la CROI. Le temps a précisément profité à la réflexion. C'est le cas par exemple du point actualisé fait par Laurence Slama (lire page 6) sur les liens entre l'abacavir, les autres molécules antirétrovirales et les risques cardio-vasculaires. Au-delà de la confrontation Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs (DAD) *versus* French Hospital Database on HIV (FHDH) de cette CROI québécoise, il était essentiel de replacer cette discussion scientifique dans la réalité clinique quotidienne. Et plus encore dans l'implication qu'elle peut avoir pour la personne atteinte et pour le prescripteur de ces données de cohorte. Même inclinaison à la distance pour l'analyse neurologique avec les prestations très remarquées des Nord-Américains autour de l'équipe CHARTER, pour lesquels on a replacé là aussi, avec la contribution de Jacques Gasnault (lire aussi page 13), les troubles neurocognitifs dans la réalité clinique actuelle. Dans ce domaine actif, tout n'est sans doute pas soluble dans la théorie des neuro-HAART, ces molécules classées en fonction de leur aptitude à passer dans le liquide céphalo-rachidien.

Pour ces deux thèmes majeurs du début d'année, une même conclusion : poser les rapports bénéfiques/risques, « balayer » dans l'expertise clinique les facteurs de risque déjà connus avant d'accuser les antirétroviraux. En filigrane, bien sûr, le principe de précaution qui veut qu'en cas de facteur de risque identifié (neurocognitif, métabolique, hépatique...) on n'utilise pas de molécules possiblement aggravantes.

dossier
Dépistage

L'édition québécoise a apporté aussi, au-delà des modes et des tendances (à l'instar des PrEP, dont on attend beaucoup dans l'arsenal de prévention des années à venir), quelques mises à jour en ce qui concerne les mutations de résistance et la coinfection VIH-VHC ou VIH-VHB (lire pages 23 et 31), et enfin cette opportunité : que la CROI 2009 nous rapproche un peu plus de l'ANRS avec laquelle nous collaborons depuis le début de l'épopée de Transcriptases (lire page 21).

Ce numéro n'est donc pas un numéro « tardif » sur Montréal, mais un numéro réfléchi sur la CROI 2009 et ses enjeux. - Gilles Pialoux

transcriptases@vih.org

**Vous avez entre les mains la nouvelle version de *Transcriptases*.
Après 18 ans de service, l'équipe de Pistes réoriente
et restructure son projet autour du site vih.org, pour fournir
une information plus rapide et surtout plus interactive.**

Partageant le même comité de rédaction, vih.org et *Transcriptases* sont deux outils complémentaires, adaptés aux nouvelles façons de s'informer. Tout en publiant, deux fois par an, des numéros plus denses de *Transcriptases*, à l'image de nos numéros spéciaux, nous utiliserons la réactivité d'internet pour vous proposer plus rapidement les articles exigeants qui ont fait la réputation de la revue. Tous les articles de *Transcriptases* seront disponibles sur vih.org comme pour les anciens numéros-papier de la revue (www.vih.org/transcriptases).

Sur vih.org, chaque jour, vous pouvez retrouver l'essentiel de la production francophone concernant le VIH/sida, des dossiers thématiques et des débats. Vous pouvez aussi contacter les auteurs et les membres du site.

Nous avons trois idées en tête en nous lançant dans cette nouvelle aventure : une réponse plus rapide à l'actualité, des échanges facilités entre professionnels de langue française de tous pays et une audience démultipliée – plusieurs dizaines de milliers de visites depuis le lancement de vih.org à la Conférence ICASA de Dakar en décembre 2008.

Bien sûr, cette évolution est encore un travail en cours et nous avons besoin de vos remarques, par courrier, par courriel (transcriptases@vih.org) ou directement sur vih.org.

Bien sûr, rien n'est possible sans votre soutien, merci de votre engagement, de votre participation aux échanges.

Merci de soutenir en 2009 le projet double vih.org / *Transcriptases*.

Didier Jayle, Gilles Pialoux, Charles Roncier

2



CROI (2009) over

NB : ce texte reprend en partie la chronique tenue quotidiennement par l'auteur sur le site de la *Lettre de l'Infectiologue* en partenariat avec BMS

1 - Regard amusé de nos hôtes d'Air Canada devant les quatre heures d'attente dans l'avion à l'aéroport de Roissy suite à un petit centimètre de neige !

Après un voyage confortable mais épique¹, la CROI 2009 devait sentir bon le sirop d'érable et la francophonie...

Las, cette première CROI au Québec n'a pas mis la francophonie à l'honneur (les assertions en français à l'adresse des francophones tant de la part de John Mellors – « *il fait froid dehors mais j'espère que la science vous tiendra chaud...* » – que des orateurs français ont plutôt fait un bide devant une conférence restée, en dépit du *move*, typiquement US...). Mais elle aura bénéficié aux orateurs/trices français(e)s puisqu'il en était tous les jours qui causaient : Anne-Geneviève Marcellin, Yves Levy, François Clavel, Dominique Costagliola, Karine Lacombe, etc.

¶ Le programme 2009 a vu certaines sessions céder plus à l'effet-mode qu'à la nouveauté scientifique, à l'image de la session 10 sur les nouveaux outils de réduction des risques sexuels. Là où d'autres attendaient d'hypothétiques résultats en termes de PrEP qui ne viendront au mieux qu'en 2010. Sharon Hillier (CO # 19) a néanmoins dressé les fonds baptismaux de cette recherche préventive pré-exposition en présentant notamment le design de l'essai IPrEx, mené sous les bons auspices de la fon-

Gilles Pialoux
Service des maladies infectieuses
Hôpital Tenon (Paris)

dation Bill Gates sur 11 sites, quatre continents, avec la participation de 3 000 MSM à « haut risque VIH » et présenté comme « le seul essai d'efficacité chez les gays ». D'autres études de PrEP étant menées sur d'autres populations, telles que les femmes : CAPRISA 0004, FEM PrEP, VOICE study pour « Vaginal and Oral Intervention to control the Epidemy »... Dans l'attente, on a dû se contenter de mises à jour sur des outils – ou non-outils – connus dans la prévention du VIH. Outils/non-outils dont certaines des données sont publiées depuis plus d'un an, quand ce n'est pas depuis huit années pour ce qui est des études sur les couples sérodiscordants dans la province de Rakai (Ouganda). Avec en filigrane la question de la transmission (hétéro)sexuelle et l'échec actuel des microbicides. Même si, comme cela a été rappelé à cette CROI, on est en train de passer des produits « *non efficaces voire toxiques* » (nonoxynol 9) à ceux « *moins efficaces qu'attendu* ». À noter néanmoins sur le front des gels microbicides deux points issus de l'essai HPTN 035 invité en late breaker (# 48 LB) qui méritent

attention : 1) L'observance est une donnée sans doute majeure des études de prévention sexuelle. Ainsi dans l'étude Caraguard, l'utilisation d'un « mouchard » électronique contrôlant l'ouverture du tube de gel de microbicide a montré un écart saisissant entre utilisation contrôlée (42 %) et utilisation « self-reported » (96 %) ! Sans que l'on sache précisément d'où viendrait ce « gap » et le mensonge qui l'accompagne : sous-utilisation du gel ou sur-déclaration des relations sexuelles ? 2) On a sans doute sous-estimé que l'insuffisance de l'utilisation des microbicides masque, dans les pays du Sud, un autre problème, celui des grossesses observées durant les essais de microbicides : 44/100 personnes année dans un essai conduit au Ghana. D'où la nécessité de développer des barrières génitales pour les femmes qui puissent être utilisées en cas de grossesse.

▮ Autre effet de mode, le poids US en plus, pour ce qui est de l'omniprésence dans cette CROI 2009 de la neurologie, discutée dans ces colonnes par Jacques Gasnault (lire page 13). Plus précisément il s'agissait des « troubles cognitifs » et d'une lecture très américaine, si ce n'est très « pensée unique », de la survenue (croissante ?!) des troubles cognitifs au cours de l'infection à VIH. Pour mémoire (!), les critères CHARTER qui classent les molécules anti-rétrovirales en trois scores – zéro, 0,5 ou 1 – en fonction de leur degré de passage dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont, depuis la CROI 2008, tant et tant agité les prescripteurs, les personnes atteintes et plus encore les industriels du médicament antirétroviral. À commencer par les firmes des molécules classées « zéro » ! Autant critiqué qu'utilisé, ce fameux score de CHARTER/Letendre vaut depuis à son inventeur, Scott Letendre, de faire le tour du monde pour le présenter. Mais la neuro-VIH, malgré plus de quatre sessions et une multitude de posters est bien complexe. Et l'épreuve du temps est parfois cruelle puisque sont parus depuis dans *AIDS* les résultats tant attendus de l'essai ACTG 736², cosignés par le même Scott Letendre, et où il apparaît en conclusion que si les neuro-HAART, celles qui présentent précisément un bon score de pénétration dans le LCR, permettent bien de mieux contrôler la charge virale intrathécale (dans le LCR), il n'y a

aucune corrélation avec le contrôle des troubles neuro-cognitifs ! Donc une certaine prise de position négative quant à la question de savoir si la classification CHARTER a le moindre impact clinique.

Les grands essais thérapeutiques randomisés ont été – si l'on fait abstraction de la suite et fin des essais cliniques menés avec l'IL2 – bou-tés en posters. Soit qu'il s'agisse de sous-études (EASIER, ARTEMIS, STARTMRK...) soit qu'il s'agisse de résultats à la semaine 96 (BENCHMRK, STEAL...). Pour les pays du Sud, la CROI est désormais dans le concept de réalité avec une session spécifique centrée sur les traitements de deuxième ligne en Afrique ; session africaine, certes, mais totalement anglophone (Afrique du Sud, Kenya, Zambie, Ouganda...). Nord et Sud trouveront néanmoins leur compte dans les sessions dévolues à l'enfant (qui grandit avec le VIH), à la grossesse sous antirétroviraux (tenofovir, atazanavir...), et au passage de ces molécules dans le lait maternel comme possible outil de prévention.

Reste que cette CROI 2009, au-delà du clin d'œil à la francophonie, sera aussi celle d'un peu d'humilité : c'est si rare de ce côté de l'Atlantique... Une session y est en effet consacrée aux « *Learning from negative trials* ». C'est dire.

▮ Pour ceux qui se penchent plus précisément sur les antirétroviraux et leur toxicité, cela va être de plus en plus complexe ! Complexe à interpréter d'abord, complexe pour les personnes atteintes et traitées, complexe pour les prescripteurs, complexe pour les experts qui doivent émettre des recommandations, complexe pour les laboratoires impliqués, complexe pour les agences d'évaluation... Et la récente mise à jour du rapport d'experts 2008, dit rapport Yeni, n'atteste que très partiellement de cette complexité là. D'où une affluence des grands jours dans la salle 710, plus remplie que pour un match de hockey local, les pom-pom girls en moins. Si l'on exclut une présentation de pharmacocinétique sans intérêt, plusieurs « matchs » semblaient se jouer, là, dans cette session à guichet fermé. Celui de deux grandes cohortes tout d'abord : DAD sorti de la confidentialité des posters de la CROI 2008 d'une

2 - Marra CM et al., « Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance », *AIDS*, 2009, 23, 11, 1359-66

CROI 2009

3 - « préjugés »
en québécois

part et notre *french cohort* DMI2 (FHDH) d'autre part. En filigrane une question qui semblait monopoliser toute l'attention : la FHDH viendrait-elle contredire la DAD study sur le risque d'infarctus du myocarde accru sous exposition récente à l'abacavir ? En fait non ! (*Lire l'analyse de Laurence Slama page 6*) Globalement, les deux études cas-contrôles épinglent un risque accru pour l'exposition à deux nucléosidiques et à deux inhibiteurs de protéases. Même si à la marge les résultats sont différents. Mais pour peu émergerait en post CROI 2009 un discours commun pour la prise en charge des troubles cognitifs, des facteurs de risques cardio-vasculaires et même des troubles hépatiques : tout cela est multifactoriel et commençons par « balayer » les facteurs de risques objectifs et corrigibles avant de se pencher sur le rôle éventuel des antirétroviraux. Ici dans le neuro-cognitif on peut citer comme facteurs indiscutables de vieillissement cérébral les toxiques, l'alcool, l'hyperinsulinisme, le VHC, etc., là dans le cardio-vasculaire le tabac, l'inactivité, le BMI, les dyslipidémies...

Autre match, celui qui opposait les présentations sur l'altération de la fonction rénale en début de session versus les deux communications sur le risque cardio-vasculaire : qu'est-ce qui a le plus d'impact clinique ? Chacun, en la matière, était sans doute venu avec ses *bébittes*³. Le principe de précaution – spécialité ô combien française – qui voudrait que l'on

« écarte », faute de preuves tangibles ou dans l'attente d'études complémentaires qui peuvent ne jamais arriver, les molécules présentant un risque accru pour le myocarde devrait en effet logiquement s'étendre à celles qui favorisent l'altération des fonctions rénales, la dyslipidémie, le syndrome métabolique, la lipodystrophie, la stéatose hépatique, les troubles cognitifs, l'ostéomalacie, le vieillissement accéléré, la baisse de la libido... etc. En clair, à la sortie de la dite session 9 et des posters qui pullulaient sur les troubles cognitifs ou les atteintes rénales, une seule question : que restait-il à prescrire ? - Gilles Pialoux

Retrouver également
sur vih.org
notre dossier consacré
à la CROI 2009



Le point sur abacavir et risques cardio-vasculaires

Laurence Slama
Hôpital Tenon (Paris)

L'abacavir (ABC), molécule antirétrovirale de la famille des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) parmi les plus prescrites, a fait beaucoup parler d'elle cette année à la CROI.

Déjà en 2008, lors de la Conférence de Mexico (lire *Transcriptases* n° 140), l'association entre ABC – ainsi que d'autres molécules – et un surrisque cardio-vasculaire était ressortie de façon inattendue des analyses statistiques. Pour cette CROI 2009, la question était de savoir si les données françaises de la French Hospital Database on HIV (FHDH) allaient infirmer ou confirmer les données issues d'autres bases à l'instar de Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs (DAD). Rappel des événements puisque ces données ont bel et bien été corroborées par l'étude française présentée lors de la CROI 2009.

▮ Bien que la morbi-mortalité des patients infectés par le VIH ait diminué de façon drastique depuis la mise à disposition de thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART), d'autres problématiques ont émergé et en particulier celle d'une possible augmentation du risque cardio-vasculaire induite par les traitements antirétroviraux.

Le débat s'est focalisé majoritairement sur la seule molécule d'ABC mais le risque de maladies cardio-vasculaires, et en particulier celui de l'infarctus du myocarde (IDM), reste plus

élevé dans les populations infectées par le VIH comparées à la population générale. La durée d'exposition aux antirétroviraux et en particulier aux antiprotéases boostées par le ritonavir (IP/r) a largement été décrite comme facteur de risque pouvant expliquer ce surrisque.

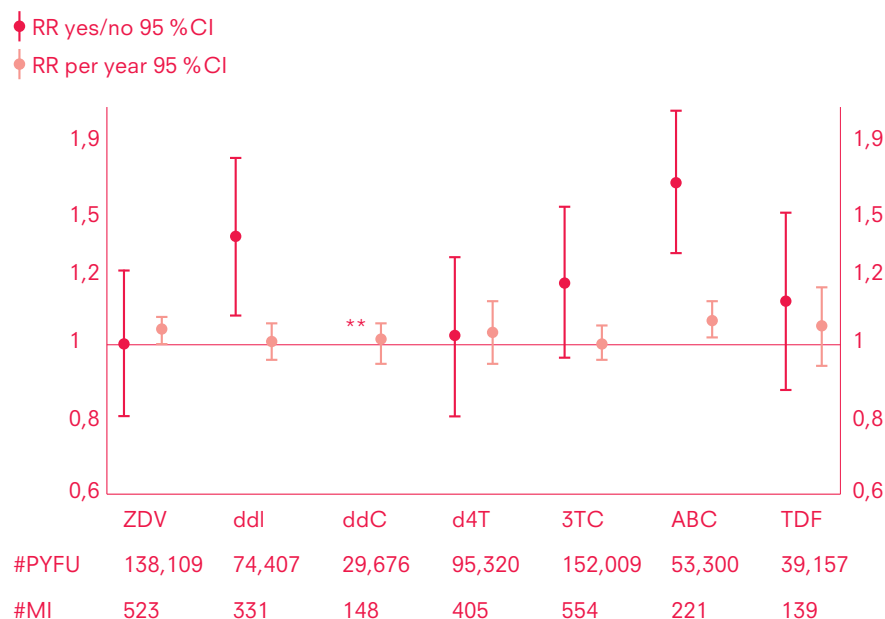
Manifestement, les données actuelles présentées largement lors de la dernière CROI complexifient un peu plus le débat.

CROI 2008 : l'effet DAD et le début d'une polémique

En 2008, l'analyse de DAD (figure 1), collaboration internationale de 11 cohortes ayant inclus 33 337 patients infectés par le VIH avait montré que l'utilisation récente (en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois) d'ABC ou de ddl était associée à une augmentation du risque d'IDM de 90 % et 49 % respectivement. Cette augmentation du risque a persisté après ajustement sur le taux de CD4, la charge virale, la tension artérielle, la glycémie, les lipides, la lipodystrophie et les risques cardio-vasculaires connus à 10 ans. Cependant, ce risque semblait dans cette analyse réversible à l'arrêt de l'ABC et non lié à un effet cumulatif.

Ces résultats surprenants ont largement ébranlé la communauté scientifique, qui s'est alors posée plusieurs questions :

Figure 1. DAD : NRTIs and risk of MI, recent* and cumulative exposure



* recent use: current or within the last 6 months

** notshown (low number of patient currently on ddC)

source : J Lundgren & DAD study group et al, LB 44, CROI 2009, Montréal

– L’ABC, INTI de deuxième génération, a-t-il été préférentiellement débuté chez des patients plus âgés, avec une histoire thérapeutique plus lourde et des complications métaboliques à type de troubles glucido-lipidiques plus élevés dues à cette exposition plus longue ?

– N’y avait-il pas un biais de sélection dans ce suivi de cohorte dans la mesure où même si le risque est accru, il reste faible ? En effet, seule une étude contrôlée, randomisée, incluant un grand nombre de patients, permettrait une interprétation causale fiable de l’association d’exposition à l’ABC et risque d’IDM.

– Quid des patients naïfs mis sous traitement ?

➤ Ensuite, une polémique est née du fait de la communication intense autour des résultats de DAD alors même que ceux-ci ne figuraient qu’en poster à la CROI 2008. Depuis lors, les résultats de DAD ont été publiés dans le New England Journal of Medicine ¹.

Mexico se penche sur la question

Lors de la dernière conférence mondiale, en août 2008 à Mexico, deux communications ont

mis l’accent sur l’utilisation des INTI et le risque cardio-vasculaire :

L’étude SMART dans une analyse réalisée au sein de la cohorte des 2 752 patients inclus dans le bras VS (traitement continu), le risque relatif de développer un IDM était de 4,3 (19 cas) pour les patients dont le traitement comportait de l’ABC par rapport aux patients dont le traitement ne comportait pas l’ABC après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire habituels. Dans cette analyse, il n’y avait pas d’augmentation du risque d’IDM associé à une exposition à la didanosine (ddI). L’étude GSK Cutrell (abstract WEAB 0106) ne retrouve pas cette association entre ABC et risque cardio-vasculaire.

Le débat est relancé à la CROI 2009

Dans une nouvelle analyse de DAD (abstract 44LB, figure 1) qui a pris en compte 580 IDM (incidence de 3,24/1 000 années patient), l’association entre une exposition récente à l’ABC et le risque d’IDM persiste (RR = 1,7). Qui plus est, une association significative entre l’expo-

1 - DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA et al., « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction », N Engl J Med, 2007, 26, 356, 17, 1723-35

Figure 2. Exposure to abacavir and risk of MI

French Hospital Database Case Control Study (289 cases, 884 controls)
Confirms risk of current/recent (within last 6 mos) exposure to abacavir but only in the first year of exposure

	N exposed	N exposed cases	OR	[95 %CI]	p value
no exposure	763	162	1	-	-
expo < 1 year, stop ? 6 mos	72	31	1,97	1,09 - 3,56	0,025
expo < 1 year, stop > 6 mos	76	24	1,31	0,68 - 2,52	0,415
expo > 1 year, stop ? 6 mos	218	57	1,05	0,65 - 1,69	0,844
expo > 1 year, stop > 6 mos	44	15	1,42	0,60 - 3,35	0,420

Median VL 127 copies/mL cases, 50 copies/mL controls

source : D Costagliola et al , LB 43, CROI 2009, Montréal

Figure 3. Summary of Studies Assessing Association Between Abacavir and CVD risk

study	design	event ascertainment	N	effect of abacavir found
D:A:D	prospective observ. cohort	prospective predefined	33347	yes
FHDB	case control in observ. cohort	prospective rep. MI retrosp. validated	289 ca 884 ctr	yes 1 st yr exposure
SMART	RCT observ. anal.	prospective predefined	2752	yes
STEAL	RCT	prospective	357	yes
GSK analysis	RCT (54)	retrospective, database search	14174	no
ALLRT ACTG	LTFU from 5 RCT	retrospective by 2 independent reviewers	3205	no

source : P Reiss, oral communication, CROI 2009, Montréal

sition cumulée à l'ABC et le risque d'IDM a été démontrée avec un risque relatif égal à 1,07 par année d'exposition.

L'association avec l'exposition à la ddl est toujours retrouvée (RR = 1,41). En revanche, l'exposition cumulée à l'efavirenz (EFV) ou la névirapine (NVP) ne s'accompagne pas d'un surrisque d'IDM. Enfin, un surrisque, en partie liée aux dyslipidémies, est retrouvé pour l'exposition cumulée aux IP, à l'exception du saquinavir (SQV).

¶ Dans l'étude cas témoin FHDH ANRS CO4 de Dominique Costagliola (abstract 43 LB, figure 2) de la cohorte française qui a pris en compte 289 IDM (incidence 1,24/1 000 années patient), l'association entre l'exposition récente à l'ABC (première année d'exposition) et le risque d'IDM (OR = 2) a été retrouvée.

Ces données ont été ajustées sur la consommation de tabac, les ATCD familiaux coronariens, l'hypertension artérielle (HTA), l'usage de drogue (UDVI), le rapport CD4/CD8, la charge

2009
CROI

virale VIH. Par ailleurs, cette étude a confirmé l'existence d'un surrisque d'IDM lié à l'exposition cumulée aux IP étudiés à l'exception du SQV boosté ou non boosté.

Dans cette étude, l'exposition à la ddl n'a pas été retrouvée comme FDR d'IDM.

▮ Dans l'essai STEAL de Cooper (abstract 576), 357 patients non porteurs du gène HLA B5701 et ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml ont été randomisés pour une simplification des INTI en cours par TDF/FTC (n = 178 *versus* ABC/3TC n = 179). Les événements cardio-vasculaires ont été plus fréquents dans le bras ABC/3TC. Au total, ces quatre études ont mis en évidence une association entre exposition à ABC et risque cardio-vasculaires et IDM. À noter que les patients avaient pour la grande majorité d'entre eux une pré-exposition à d'autres INTI avant ABC.

▮ À l'inverse, l'étude ACTG A5001 de Benson (abstract 721) ne retrouve pas cette association.

▮ Au total (figure 3), quatre études réalisées ces deux dernières années ont mis en évidence une association entre exposition à l'ABC et le risque d'IDM ou d'événements cardio-vasculaires et les patients dans ces études avaient pour la majorité été pré-exposés à d'autres INTI avant l'ABC. A contrario, dans les deux études qui n'ont pas retrouvé cette association, les patients étaient majoritairement naïfs d'ARV avec une charge virale élevée et en moyenne plus jeunes de 10 ans.

Suite à la CROI, un addendum au Rapport Yeni

Doit-on alors considérer que ce surrisque concerne tous les patients recevant de l'ABC ? Il convient bien évidemment de connaître et d'appréhender les facteurs de risque (FDR) habituels : ATCD familiaux et tabagisme notamment, ainsi que ceux liés à l'infection par le VIH (charge virale, rapport CD4 sur CD8 inférieur à 1, marqueurs de l'inflammation).

En conséquence et en fonction des résultats apportés par ces différentes études, le groupe d'experts a proposé, dans un addendum au Rapport Yeni, un schéma de prise en charge tel que présenté ci-dessous :

– prendre en charge les facteurs de risque habituels : tabac, tension artérielle, indice de masse

corporelle (IMC), bilan glucido-lipidique, sédentarité...

– chez les patients naïfs d'ARV : difficile de trancher au vu de ces résultats et de donner des recommandations concernant l'introduction de l'ABC, – chez les patients prétraités avec haut risque cardio-vasculaire ayant une charge virale indétectable : éviter l'ABC si possible en fonction de l'histoire thérapeutique et des données de résistance pour chaque patient individuellement, – chez les patients pré-traités avec de l'ABC dans leur schéma de traitement depuis plus de 1 an : évaluation bénéfique/risque en fonction de chaque cas, s'orienter vers des schémas avec nouvelles classes thérapeutiques.

▮ Au vu des données présentées ces deux dernières années, il semble qu'au delà même de l'effet de classe (IP, INNTI, INTI) sur le risque cardio-vasculaire, le débat s'affine sur chaque molécule au sein d'une même classe.

En ce qui concerne les INTI et compte tenu des données actuelles qui tendent à associer la prise d'ABC à un surrisque cardio-vasculaire, il convient effectivement d'évaluer pour chaque patient les bénéfices/risques à l'introduction et/ou à la poursuite de l'ABC avec une évaluation plus systématique des facteurs de risque cardio-vasculaire et de leur prise en charge. -

Laurence Slama

La **résistance** du VIH aux nouvelles classes d'antirétroviraux

10

*Laurence Morand-Joubert
Hôpital Saint-Antoine (Paris)*

Sur le thème de la résistance du VIH, les nouvelles classes d'antirétroviraux ont été à l'honneur à Montréal.

Les profils classiques de mutations de résistance au raltégravir (Q148K/R/H + G140S et N155H + E92Q) pourraient provenir de plusieurs mécanismes de résistance comme une mauvaise position de l'ADN viral, une interférence avec le site catalytique Mg 2++, une altération de l'affinité pour l'inhibiteur et enfin de mutations situées dans la partie C-terminale de l'intégrase¹. Ces deux profils sélectionnés préférentiellement chez les patients en échec virologique s'expliquent par le niveau de résistance et la capacité répliquative induits par chacune des mutations. En effet, le niveau de la résistance phénotypique induit par le double mutant Q148H + G140S est plus élevé que celui de la mutation Q148H, lui-même plus élevé que celui de la mutation N155H. En revanche, la capacité répliquative du simple mutant Q148H est plus faible que le simple mutant N155H car cette mutation altère sévèrement l'activité de l'intégrase. La mutation Q140S compense ce défaut et permet au virus de récupérer une répliquaison fonctionnelle, similaire à un virus sauvage). Ainsi, c'est le double mutant Q148H + G140S qui présente l'avantage sélectif le plus important combinant un niveau de résistance et une capacité répliquative élevés^{2,3}.

L'effet des mutations aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sur la capacité répliquative et sur la sensibilité des virus résistants aux inhibiteurs d'inté-

tégrase a été étudié en introduisant différentes mutations par mutagenèse dirigée. Les mutations aux INNTI n'affectent pas la résistance au raltégravir et inversement. En revanche, les mutations aux INNTI diminuent la capacité répliquative des virus résistants aux inhibiteurs d'intégrase. Comme précédemment, la G140S restaure la capacité répliquative des mutants Q148R/H/K. Ce qui pourrait expliquer la voie préférentielle Q148 + G140 observée chez les patients infectés par un virus porteur de la K103N⁴.

Ainsi, la résistance au raltégravir peut emprunter différentes voies de résistance chez un même patient. Les changements de profils sont dépendants des mutations primaires et secondaires initialement sélectionnées. Les mutations Y143R et Q148H associées à des mutations secondaires entraînent une résistance phénotypique élevée, avec peu d'effet sur la capacité répliquative, expliquant la survenue fréquente de ces profils au cours de la répliquaison virale sous raltégravir⁵.

L'impact du polymorphisme de l'intégrase

Une question importante est celle de l'impact du polymorphisme de l'intégrase sur la réponse au traitement. Les premières données *in vitro* n'avaient montré aucun effet de ce polymorphisme sur la sensibilité aux inhibiteurs d'inté-

1 - Vout A, « Mutational Mapping on the Integrase-3'-proc-cDNA Complex Suggests 4 Different Mechanisms of Resistance to Raltegravir and Explains the High-level Resistance of the Most Important Mutants Selected in vivo », abstract 614

2 - Delelis O, « The G140S Integrase Mutation from Raltegravir-resistant Patients Rescues HIV-1 Integration Defect Induced by the Resistance Mutation Q148H », abstract 615

3 - Quercia R, « Selective Advantage Curves Explain Evolution of Raltegravir Resistance Genotypes in vivo », abstract 617

4 - Gupta S, « Combinations of Primary NNRTI- and Integrase Inhibitor-resistance Mutations Do Not Alter HIV-1 Drug Susceptibility but Impair Replication Capacity », abstract 652

5 - Fransen S, « HIV-1 Mutations at Positions 143, 148, and 155 of Integrase Define Different Genetic Barriers to Raltegravir Resistance in vivo », abstract 69

En termes de polymorphisme, une seule mutation, M50I, est associée significativement à l'échec virologique

grase. Dans l'essai Benchmark-1, l'analyse de la séquence de l'intégrase à l'inclusion avec la réponse au raltegravir montre en premier lieu une absence de mutation primaire (comme les mutations 143, 148, 155) et une présence à 2 % de la mutation secondaire (T97A) sans différence entre les patients répondeurs (n = 138) et non répondeurs (n = 51). En termes de polymorphisme, une seule mutation,

M50I, est associée significativement à l'échec virologique. Les deux autres, S17N et D256E, sont à l'inverse retrouvées plus fréquemment chez les répondeurs⁶.

Une autre question est celle de l'impact de variants minoritaires porteurs de mutations primaires ou secondaires de résistance au raltegravir sur la réponse à cet antirétroviral. En se focalisant sur les patients inclus dans l'essai Benchmark-2, recevant du raltegravir, avec un Genotypic Susceptibility Score (GSS) à 0 (aucune autre molécule active), la présence de ces populations reste en fréquence toujours très minoritaire (< 0,2 % pour les mutations primaires et < 0,5 % pour les mutations secondaires par rapport à la population virale totale). Deux mutations, G140S et G163R, sont retrouvées plus fréquemment chez les patients en échec. Chez quelques patients, sous la pression de sélection, ces virus mutés deviennent majoritaires lors de l'échec virologique. Dans une autre étude (PN004) comportant une première partie courte de monothérapie puis une seconde de trithérapie, la résistance génotypique de neuf patients est analysée avec une technique de séquençage ultra-sensible, avant et pendant la monothérapie de raltegravir. À l'inclusion, deux patients présentent un virus comportant une mutation secondaire (E138K ou S230N). Sous monothérapie, il est retrouvé chez un de ces deux patients la Q148R, à la fréquence de 0,4 %. La mutation secondaire G140S (à la fréquence de 3,04 %) apparaît chez un autre patient. Ces quatre patients sont néanmoins en succès virologique après 48 semaines de trithérapie (TDF/3TC/RAL).

Dans une autre étude utilisant la PCR allèle spécifique pour détecter des populations minoritaires, seule la mutation Q148R est retrouvée avant la mise sous raltegravir, dans une pro-

portion très faible, à moins de 1 %. La présence de ces variants minoritaires n'est pas associée à une moins bonne réponse virologique⁷. L'ensemble de ces résultats posent le problème de la significativité de ces populations mutées minoritaires.

Barrière génétique élevée du maraviroc

Concernant la résistance au maraviroc, de nombreux éléments suggèrent que l'émergence de ces virus à tropisme X4 soit due à des variants déjà présents au début de la mise sous traitement mais non détectés par le niveau de sensibilité du test de tropisme utilisé, ou bien archivés dans des « réservoirs ». Dans une étude utilisant le séquençage ultrasensible, les virus X4 émergeant sous la pression de sélection du maraviroc préexistent de façon très minoritaire avant le début du traitement⁸. La détection de souches minoritaires X4 par cette technique (« Deep sequencing ») est améliorée dans 35 % des échantillons par rapport à la technique de séquençage classique. L'impact sur la réponse virologique au maraviroc de ces virus minoritaires X4 existe quand leur présence est supérieure à 10 % de la population virale totale⁹.

¶ Dans l'essai Motivate, 72 % des patients recevant un traitement antirétroviral composé du maraviroc et d'au moins deux molécules sensibles présentent une indétectabilité de leur charge virale à S48. En considérant uniquement les échecs virologiques avec maintien du tropisme R5, la résistance au maraviroc est détectée chez 35 % de ces échecs. L'analyse de ces échecs montre que dans deux tiers des cas, il existe une monothérapie fonctionnelle ou un seul inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) est actif. À l'inverse, en présence d'au moins deux molécules sensibles, aucun virus R5 présent à l'échec n'est résistant au maraviroc. En dehors de la sélection de virus à tropisme X4, cette faible incidence de la résistance plaiderait en faveur d'une barrière génétique élevée du maraviroc¹⁰.

Facteurs prédictifs de réponse à l'etravirine

Pour les autres classes thérapeutiques, des données sur les facteurs prédictifs de réponse

6 - Swenson L, « Quantification of HIV Tropism by "Deep" Sequencing Shows a Broad Distribution of Prevalence of X4 Variants in Clinical Samples that Is Associated with Virological Outcome », abstract 680

7 - Charpentier C, « Evaluation by Allele-specific Real-time Polymerase Chain Reaction of the Presence of Q148H, Q148R, and N155H Minority Variants at Baseline of a Raltegravir-based Regimen », abstract 616

8 - Archer J, « Ultra-deep Sequencing for Detecting Minority Virus: Implications for ART », abstract 679

9 - Swenson L, « Quantification of HIV Tropism by "Deep" Sequencing Shows a Broad Distribution of Prevalence of X4 Variants in Clinical Samples that Is Associated with Virological Outcome Characterized Individuals », abstract 680

10 - Jubb B, « CCR5-tropic Resistance to Maraviroc Is Uncommon even among Patients on Functional Maraviroc Monotherapy or with Ongoing Low-level Replication », abstract 639

12

à l'étravirine (ETR) ont été présentées à partir de l'analyse de 243 patients prétraités recevant une nouvelle combinaison comprenant de l'ETR. Dans cette cohorte, la réponse virologique à M2-M3 (diminution de la CV > 1,5 log cp/ml et/ou CV < 50 c/ml) est élevée à 82 %. Les facteurs associés à cette réponse sont le nombre de nouveaux antirétroviraux associés parmi le raltégravir, le darunavir et le T-20. L'administration d'un inhibiteur de protéase (IP) boosté en association avec l'ETR n'est pas associée à une meilleure réponse virologique, suggérant que la réponse est uniquement dépendante du nombre de molécules actives. L'exposition antérieure à la NVP et la présence des mutations Y181V et 138A sont significativement associées à une moins bonne réponse virologique. À l'inverse, la mutation K103N présente un effet positif sur la réponse. Ce résultat pourrait s'expliquer par une modification conformationnelle de la RT avantageuse pour la fixation de l'étravirine par la présence seule ou associée de mutations aux INTI, responsables d'une hypersensibilité ¹¹.

Résistance aux antiprotéases

La résistance aux IP pourrait aussi provenir de mutations situées en dehors de la protéase, notamment sur les sites de clivage dans le gène gag. Ces mutations sont déjà connues pour augmenter la résistance phénotypique et aussi pour améliorer la capacité répliquative. Leur implication dans la réponse virologique est abordée à partir de deux essais cliniques. Dans l'essai Monark, sur 83 patients sous LPV/r monothérapie en première ligne, le gène gag montre un polymorphisme important dans les régions p2/NC et p1/p6, avec une prévalence significativement supérieure pour les virus non-B dans le site p2/NC. La présence de plus de deux substitutions à J0 dans le site p2/NC est prédictive de l'échec virologique à S48/S96 (p = 0,048); ce qui pourrait expliquer la moins bonne réponse virologique observée chez les patients infectés par un sous-type non-B ¹². Dans l'essai associant 2 IP boostés en première ligne, il est retrouvé également une fréquence importante du polymorphisme (> 20%) au niveau des sites de clivage. En analyse multivariée, deux mutations aux positions 128 (p17/p24) et 449

(p1/p6gag) sont associées à une moins bonne réponse virologique. En revanche, la mutation D437N/T (TFP/p6pol) est associée à une meilleure réponse virologique ¹³.

Prévalence de la résistance primaire

Les données de l'étude Odyssée en 2006-2007 chez les patients non traités (n = 466) montrent une prévalence de virus résistants à au moins un antirétroviral, d'environ 10 %. Il n'existe pas de différence de la prévalence transmise en fonction de l'âge, du sexe, du type de transmission, de l'ancienneté de la maladie, du taux de CD4, du niveau de la charge virale et de la nature du sous-type. Il existe une augmentation notable de la représentation des sous-types non B (10 % en 1998, 33 % en 2001 et 42 % en 2006-2007) avec une stabilité à 20 % du recombinaire CRF02-AG et une augmentation des autres sous-types non B ¹⁴. Pour déterminer et comparer la fréquence de la résistance transmise dans les différents pays, une première liste de consensus des mutations non polymorphiques considérées comme étant pertinentes avait été établie en janvier 2007. Une actualisation de cette liste est effectuée en regard des nouveaux antirétroviraux utilisés et des nouvelles mutations identifiées. Elle contient 93 mutations avec 34 mutations aux INTI sur 15 codons, 19 mutations aux INNTI sur 10 codons et 40 mutations aux IP sur 18 codons. Par rapport à la liste précédente, 16 mutations ont été ajoutées (4 pour les INTI : D60E, K70E, L74I, K219N; 3 pour les INNTI : K101P, V179F, Y181V; 9 pour les IP : L23I, M46L, G48M, F53Y, L76V, V82C/L, N83D, I85V) ¹⁵.

Sur les réservoirs, plusieurs études montrent que l'intensification d'un traitement déjà puissant, permettant d'atteindre l'indéteçtabilité, ne parvient pas à diminuer la charge virale résiduelle qui provient probablement du relargage viral à partir des réservoirs latents ^{16,17}. L'intensification avec le raltégravir chez 44 patients *versus* 21 patients poursuivant la trithérapie ne montre aucun effet sur la quantité d'ADN viral intégré et d'ADN total ¹⁸. Le nombre faible de patients étudiés et la durée souvent assez courte d'intensification pourraient aussi expliquer ces résultats négatifs. - Laurence Morand-Joubert

11 - Marcelin A-G, « PI-resistant HIV-1 Factors Associated with Early Virological Response to Etravirine in NNRTI-experienced HIV-infected Patients », abstract 645

12 - Ghosn J, « Baseline Number of Substitutions in p2/NC Site of gag Gene Is Predictive of Virological Failure in Patients Randomized to First-line Lopinavir/Ritonavir Single-drug Regimen: Week-96 Results of the MONARK Trial », abstract 630

13 - Larrouy L, « Influence of gag Genetic Determinants on Virological Response to Dual Boosted PI Combinations in ART-naïve Patients: ANRS 127 Trial », abstract 631

14 - Descamps D, « Prevalence of Resistance Mutations in ARV-naïve Chronically HIV-1-infected Patients: A French Nationwide Study, 2006 to 2007 », abstract 670

15 - Bennett D, « The WHO Updated List of Mutations for Surveillance of Transmitted Drug-resistant HIV », abstract 689

16 - Jones J, « No Decrease in Residual Viremia during Raltegravir Intensification in Patients on Standard ART », abstract 423B

17 - Rajesh G, « No Evidence for Decay in the Latent Reservoir in HIV-infected Patients Receiving Intensive Enfuvirtide-containing ART », abstract 424

18 - Buzon M, « Transient Increase in Episomal Viral cDNA following Raltegravir Intensification of a Stable HAART Regimen », abstract 423A

« CHARTER » pour la CROI

Jacques Gasnault

Service de médecine interne et des maladies infectieuses, CHU Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

13

Comme chaque année, durant la CROI, les sessions neurologiques sont l'occasion de discuter de résultats importants, avec une mention toute particulière pour les aspects thérapeutiques soulevés par les données de l'omniprésente cohorte CHARTER (Central nervous system HIV Antiretroviral Therapy Effects Research).

Troubles neurocognitifs associés au VIH

Même si l'usage généralisé des combinaisons antirétrovirales (HAART) a entraîné un déclin des complications neurologiques les plus graves comme les démences associées au VIH (DAV), les personnes vivant avec le VIH (PVV) continuent à présenter des atteintes du système nerveux et de la cognition. Depuis leur mise à jour consensuelle à la conférence de Frascati et leur publication en 2007¹, les critères définissant les troubles neurocognitifs (TNC) liés au VIH (alias HAND pour HIV-associated neurocognitive disorders) s'avèrent utiles pour uniformiser l'approche diagnostique dans toutes les régions du monde (au Nord comme au Sud). Selon ces critères dits HAND, le déficit neuropsychologique asymptomatique (DNA) et le trouble neurocognitif léger (TNL) correspondent à une altération du fonctionnement cognitif impliquant au moins deux domaines cognitifs avec une performance à des tests neuropsychologiques standardisés inférieure d'au moins un écart-type au-dessous de la moyenne de normes établies en population

générale et ajustées sur l'âge et le niveau éducatif. DNA et TNL se distinguent par leur retentissement sur le fonctionnement quotidien (altération pour TNL mais pas pour DNA).

Nouvelles études sur l'impact du VIH sur le fonctionnement cognitif

Plusieurs études présentées à la CROI, dont trois ont été réalisées en France, sont venues confirmer la résurgence actuelle de l'impact du VIH sur le fonctionnement cognitif.

Igor Grant, directeur du HIV Neurobehavioral Research Center (Université of Californie à San Diego) a exposé les résultats d'une importante étude observationnelle réalisée sur 1 555 PVV issus de la cohorte CHARTER². Les participants d'un âge moyen de 43 ans étaient en majorité des hommes (77 %) « non-caucasiens » (61 %). Un nadir CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ était noté chez 63 % d'entre eux. Au moment de l'évaluation cognitive, 71 % des sujets étaient sous HAART. Un HAART antérieur avait été interrompu chez 14 %, et les 15 % restants n'en avaient jamais pris. Les CD4 étaient en moyenne à 420 cellules/mm³ (dont 83 % au-dessus de 200 cellules/mm³), et 41 % des sujets avaient une charge virale plasmatique indétectable au seuil de 50 copies/mm³. Malgré cette proportion élevée d'exposition à un traitement antirétroviral efficace, une majorité (53 %) de sujets présentait des performances neuropsychologiques inférieures à celles de sujets contrôles. Le déficit était sévère chez 2 % des participants, modéré chez 30 % et léger chez 21 %. Parmi ceux dont la performance cognitive globale était

1 - Antinori A, Arendt G, Becker JT et al., « Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders », *Neurology*, 2007, 69, 1789-99

2 - Heaton, abstract 154

2009

altérée, plus de la moitié avaient des résultats médiocres sur des tâches d'apprentissage et de rappel, de mémoire de travail et de fonctionnement exécutif. Les auteurs de cette étude ont recherché avec soin la notion de comorbidités dont la présence pouvait avoir un retentissement sur le fonctionnement cognitif, comme les antécédents de traumatisme crânio-encéphalique grave ou d'épilepsie sévère ou pharmaco-résistante, la coexistence d'une affection psychiatrique, ou encore d'un mésusage antérieur ou en cours de substances addictives. Cette éventualité a été exclue chez 85 % des sujets, mais dans ce groupe, 47 % présentaient néanmoins une déficience neurocognitive (comparativement à 84 % parmi les 239 dont la performance était sévèrement altérée par au moins une comorbidité). Ce déficit neurocognitif était associé à un plus faible nadir CD4, à une charge virale détectable dans le sang et à l'utilisation d'un traitement antirétroviral. Les individus dont les CD4 n'étaient jamais descendus en dessous de 200 cellules/mm³ et dont la charge virale plasmatique actuelle était indétectable à 50 copies/mm³ avaient de meilleures performances que les autres, suggérant qu'un traitement antirétroviral précoce et efficace pourrait prévenir ou améliorer les TNC liés au VIH.

Des résultats préliminaires de l'étude COGLOC, qui se propose d'évaluer transversalement les fonctions cognitives et locomotrices chez 500 PVV participants à la Cohorte Aquitaine (ANRS CO3), ont été présentés par Fabrice Bonnet³. À ce stade, 230 sujets (dont 78 % d'hommes), âgés de 46 ans en médiane, ont été évalués sur le plan cognitif. Un nadir CD4 inférieur à 200 cell/mm³ était noté chez 46 % d'entre eux et 88 % étaient sous traitement antirétroviral. Malgré une bonne efficacité virologique (charge virale inférieure à 50 copies/mm³ chez 80 %) et immunologique (derniers CD4 supérieurs à 500/mm³ en médiane), un déficit cognitif a pu être identifié chez 55 patients (24 %) selon les critères HAND, incluant 9 % avec un DNA et 15 % avec un TNL. En analyse multivariée, la présence d'une atteinte cognitive était associée à un âge plus élevé (augmentation du risque de 8 % pour chaque année supplémentaire), au stade sida (risque multiplié par 2,4) et à la présence d'un antigène HBs (risque multi-

plié par 4,0), ainsi qu'à un faible niveau d'éducation et à une inactivité professionnelle.

Une analyse intermédiaire de l'étude Neuradapt issue de la cohorte niçoise a été présentée par Mattéo Vassallo⁴. Un diagnostic de TNC a pu être établi, selon les critères HAND, chez 23 % des 158 premiers sujets testés incluant 12 % de DNA, 8 % de TCL et 3 % de DAV. De plus, un déficit constaté dans un seul domaine cognitif était trouvé chez 42 % des patients de la cohorte, bien que les sujets participant à cette étude, âgés en moyenne de 44 ans et en majorité des hommes (79 %), soient pour la plupart sous HAART (86 %) avec une charge virale plasmatique < 40 copies/mm³ chez 54 % et des CD4 en moyenne à 558 cell/mm³. En analyse multivariée, seule la coinfection VHC, trouvée chez 22 % des sujets, est un facteur de risque indépendant d'altération de la performance neuropsychologique. L'impact de l'infection par VHC sur les fonctions cognitives, notamment au cours de la coinfection, est une donnée récente qui n'apparaît pas liée au contexte d'addiction aux substances psychotropes^{5,6}.

La cohorte Sigma a été constituée pour évaluer l'impact du VIH et des traitements antirétroviraux chez les patients de la file active de l'hôpital Bicêtre âgés de 60 ans ou plus. Neurosigma en est une sous-étude dont le but est de décrire dans cette population les troubles neurocognitifs à l'aide d'une évaluation cognitive brève (Test des 5 mots, Mini-Mental Test, Trail Making Test A et B et Digit Symbol de la WAIS) et d'en apprécier la prévalence et les facteurs associés. Les résultats présentés⁷ concernaient les 37 premiers patients évalués (73 % d'hommes, âge médian 67 ans). La charge virale plasmatique était indétectable au-dessous de 50 copies/mm³ chez les 36 patients qui recevaient un HAART avec une durée médiane d'indétectabilité de 44 mois. Le nadir CD4 avait une médiane de 207 cell/mm³ pour un taux médian actuel de CD4 à 519 cell/mm³. Malgré ces bons résultats immuno-virologiques, près de la moitié des patients (18/37, 49 %) présentaient un TNC selon les critères HAND (18 % DNA, 18 % TCL et 11 % DAV) avec un déficit de type sous-cortical prédominant. Une proportion importante

L'impact de l'infection par VHC sur les fonctions cognitives, notamment au cours de la coinfection, est une donnée récente qui n'apparaît pas liée au contexte d'addiction aux substances psychotropes

3 - Bonnet F, abstract 474

4 - Vassallo M, abstract 464

5 - Heaton RK, Cysique LA, Jin H et al., « Neurobehavioral effects of human immunodeficiency virus infection among former plasma donors in rural China », *J Neurovirol*, 2008, 7, 1-14

6 - Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E et al., « Pathogenesis of Hepatitis C Virus Coinfection in the Brains of Patients Infected with HIV », *J Infect Dis*, 2007, 196, 361-70

7 - Dulioust, abstract 459

8 - Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR et al., « Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms », *AIDS*, 2004, 18 (suppl 1), S79-S86

9 - McCutchan, abstract 458

10 - Heaton, abstract 154

11 - Kallianpur, Abstract 460

12 - Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM et al., « Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline », *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 15647-52

13 - Ances, abstract 157

(68 %) des participants avait également des facteurs de risque vasculaire, incluant hypertension artérielle (49 %), dyslipidémies (30 %) ou diabète (22 %); de plus, 22 % présentaient un tabagisme actif. Compte tenu de la haute prévalence des facteurs de risque vasculaire dans cette population âgée de faible effectif, aucune association n'a pu être observée avec une atteinte des performances cognitives.

Ce lien entre âge plus élevé et altération des performances cognitives confirme les observations antérieures⁸. Une des conséquences de l'amélioration de la survie sous traitement antirétroviral est l'accroissement de la population vivant avec le VIH depuis de nombreuses années. Comme ce groupe dépasse progressivement la cinquantaine, le risque de troubles cognitifs pourrait y être sensiblement plus élevé que dans la population générale. Plusieurs mécanismes pourraient influencer négativement sur le vieillissement cérébral dans le contexte d'une infection cérébrale chronique par le VIH : accélération du processus de neurodégénérescence survenant au cours du vieillissement normal, accumulation de protéines anormales (amyloïde, tau) comme au cours de la maladie d'Alzheimer, ou encore complications de la maladie cérébro-vasculaire en lien avec les troubles métaboliques (insulino-résistance et dyslipidémies).

Le rôle de ces anomalies métaboliques a également été examiné chez 145 sujets de la cohorte CHARTER⁹. Dans ce sous-groupe, les 45 patients (31 %) qui présentaient un TNC, avaient également un indice de masse corporelle plus élevé (27 vs 25, $p = 0,07$), un taux de cholestérol-HDL plus bas (43 vs 50 mg/dL, $p = 0,05$), une augmentation des triglycérides (184 vs 136 mg/dL, $p = 0,03$) et une plus grande prévalence du diabète sucré de type II (17 % vs 4 % respectivement, $p = 0,01$). Cependant, les taux de glucose à jeun, l'insulinémie et la mesure de la résistance à l'insuline étaient semblables dans les deux groupes. En analyse multivariée, seul le diabète sucré était associé à une moins bonne performance neuropsychologique (OR = 7,6, $p < 0,01$).

Des anomalies identifiées en imagerie cérébrale

Chez les PVV, des anomalies peuvent être identifiées en imagerie par résonance magnétique :

atrophie de la substance grise, anomalies de la substance blanche en imagerie morphologique, bas niveau métabolique en Spectroscopie par résonance magnétique (SRM), baisse du débit sanguin cérébral en imagerie fonctionnelle. Dans une sous-étude de la cohorte CHARTER, des mesures morphométriques ont montré qu'une réduction de volume de la substance grise (corticale et sous-corticale) et une augmentation de volume de la substance blanche étaient associées à une altération de la performance neuropsychologique¹⁰. L'analyse volumétrique du corps calleux à l'aide de séquences pondérées en T1 sur une IRM 3 Tesla permet d'apprécier finement l'atteinte de la substance blanche. Les sujets infectés par le VIH et porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E ont une atrophie plus marquée du corps calleux que les sujets infectés par le VIH non porteurs de cet allèle, et d'autant plus que leur nadir CD4 est bas¹¹. Chez ces patients, l'atrophie du corps calleux (et notamment de sa partie postérieure (splenium)) est associée à une altération de la mémoire non-verbale et des fonctions visuospatiales. Ces résultats confirment qu'à l'heure actuelle l'infection chronique à VIH est associée à une raréfaction tant de la substance grise que de la substance blanche¹².

L'évaluation du débit sanguin cérébral par l'IRM fonctionnelle 3 Tesla permet d'apprécier l'impact du vieillissement au cours de l'infection chronique à VIH. Dans une cohorte constituée de 18 PVV et de 17 témoins séronégatifs répartis en 2 groupes d'âge (< 35 ans et > 50 ans), la diminution du débit sanguin cérébral est associée au statut VIH et à un âge plus élevé. Dans cette étude, les PVV ont un débit sanguin cérébral similaire à celui de sujets non-infectés mais plus âgés d'au moins 15 ans¹³.

De tels résultats pourraient avoir des implications importantes dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH, compte-tenu de la part croissante de ceux qui sont âgés de plus de 50 ans. Toutefois, les apports de la neuroimagerie non invasive ne peuvent pas encore être intégrés dans les recommandations cliniques pour étayer le diagnostic de TNC liés au VIH, en raison du coût élevé et de la disponibilité limitée de la plupart de ces techniques.

Traitement antirétroviral et système nerveux

L'impossibilité de mesurer directement chez l'homme la concentration intracérébrale des antirétroviraux et l'absence de données pharmacocinétiques dans le LCR pour de nombreux médicaments antirétroviraux restent un facteur limitant pour apprécier l'efficacité des antirétroviraux dans le compartiment cérébral. Depuis quelques années, cette question de la pénétration intracérébrale des antirétroviraux est au centre des préoccupations. Le groupe CHARTER a modélisé une classification des molécules antirétrovirales, basée sur une évaluation hiérarchisée prenant en compte leur efficacité clinique sur les atteintes du SNC et/ou virologique dans le LCR, leurs propriétés pharmacologiques (quotient inhibiteur dans le LCR) et en dernier lieu leurs propriétés physico-chimiques. Trois niveaux de pénétration et d'efficacité des antirétroviraux dans le compartiment cérébral ont été définis, ce qui permet de déterminer le score de pénétration – efficacité intracérébrale (CNS Penetration Effectiveness score) d'une combinaison comme la somme des scores individuels de chaque molécule en faisant partie ¹⁴. Plusieurs travaux récents ont montré que l'utilisation de molécules à plus haut niveau de pénétration dans le SNC était associée à une plus grande réduction de la charge virale VIH dans le LCR ¹⁴ et à une amélioration des performances neuropsychologiques ¹⁵. Anna Canestri ¹⁶ a rapporté les cas de dix patients ayant présenté *de novo* une symptomatologie neurologique aiguë ou subaiguë (déficience neurocognitive, symptômes psychotiques, méningite, cérébellite) sous HAART stable depuis 14 mois en médiane. Malgré une charge virale VIH inférieure à 500 copies/mm³ dans le plasma chez tous les patients et indétectable chez sept d'entre eux, la charge virale était en moyenne de 952 copies/mm³ dans le LCR et supérieure d'au moins 1 log₁₀ copies/mm³ par rapport à celle du sang. Le traitement antirétroviral a été modifié sur la base de tests de résistance réalisés sur les souches VIH du LCR ainsi que sur les estimations du taux de pénétration intracérébrale des antirétroviraux à partir du score CPE. Ces modifications ont abouti à une amélioration clinique chez tous les patients et à

une baisse de la charge virale du LCR en dessous du seuil de détection chez sept d'entre eux. S'il subsiste quelques limites méthodologiques (hétérogénéité des troubles neurologiques rapportés, absence d'évaluation neuropsychologique et de critères cliniques permettant d'apprécier l'évolution), ces données sont importantes car elles valident l'existence d'échec cérébral du traitement antirétroviral et mettent en avant une approche clinique permettant d'améliorer l'efficacité du traitement dans un tel cas.

Dans une autre sous-étude de la cohorte CHARTER, une technique ultrasensible d'amplification a été utilisée pour mesurer la charge virale VIH dans le LCR chez 300 patients dont les niveaux de charge virale, mesurés à l'aide d'un test commercial, étaient inférieurs à 50 copies/mm³ dans le plasma et le LCR ¹⁷. Les 122 (41 %) patients dont la charge virale du LCR était située entre 2 et 50 copies/mm³, sont plus nombreux à prendre des HAART dont le niveau de pénétration dans le SNC est moins bon (estimé par un score CPE < 1,5) que ceux dont la charge virale était inférieure à 2 copies/mm³ (64 % vs 51 %, respectivement; OR = 1,7; p = 0,03). Ce test de charge virale ultrasensible a aussi été effectué dans le plasma de 100 de ces 122 patients. Chez 26 % d'entre eux, la charge virale n'était pas détectable dans le sang, alors qu'elle l'était dans le LCR. Il est intéressant de noter que les performances cognitives étaient moins bonnes dans ce sous-groupe (d = 0,71, p = 0,006) que dans le sous-groupe de patients dont la charge virale était détectable dans les deux compartiments. Ces résultats suggèrent qu'une forte proportion des personnes sous HAART a un faible niveau de réplication VIH détectable dans le LCR, une réplication associée à une moins bonne pénétration cérébrale des antirétroviraux et à de moins bonnes performances cognitives. De plus, ces résultats confirment l'intérêt clinique des dosages ultrasensibles de la charge virale. L'évaluation des concentrations d'efavirenz dans le LCR s'avère délicate et les résultats d'études antérieures restaient contradictoires : une première étude concluait sur de faibles niveaux d'efavirenz dans le LCR, et dans l'autre,

Depuis quelques années, cette question de la pénétration intracérébrale des antirétroviraux est au centre des préoccupations

14 - Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E et al., « Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System », Arch Neurol, 2008, 65(1), 65-70

15 - Marra CM, Zhao Y, Clifford DB et al., « Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance », AIDS, 2009 (sous presse)

16 - Canestri A, abstract 484a

17 - Letendre, abstract 484b

18 - Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M et al., « Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy », J Infect Dis, 1999, 180, 862-4

19 - Antinori A, Perno CF, Giancola ML et al., « Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma », Clin Infect Dis, 2005, 41, 1787-93

20 - Best, abstract 702

21 - Spudich, abstract 469

22 - Zhang, abstract 448

la molécule n'était pas détectable^{18,19}. Dans une étude « ancillaire » de CHARTER²⁰, les auteurs sont parvenus à améliorer la sensibilité du dosage de l'efavirenz en recourant à une autre technique d'extraction. Ils ont constaté que la concentration d'efavirenz n'était que de 0,5 % par rapport à celle du sang mais qu'elle dépassait le niveau de la CI50 (concentration inhibitrice médiane) dans la plupart des 80 LCR testés. Sur le même poster, l'emtricitabine s'avère beaucoup plus facile à détecter dans le LCR, où sa concentration atteint 43 % de celle dans le sang et dépasse la CI50 sur l'ensemble des 21 LCR testés. Ces résultats expliquent probablement la non-concordance des précédentes publications sur les concentrations d'efavirenz dans le LCR et identifient l'emtricitabine comme un excellent choix pour contrôler le VIH dans le système nerveux.

Les antagonistes du CCR5 interfèrent avec l'utilisation par le VIH de ce corécepteur pour entrer dans sa cellule-cible. L'une des molécules de cette nouvelle classe est déjà disponible (maraviroc) et une autre est en cours de développement (vicriviroc). Leurs caractéristiques physico-chimiques font penser qu'elles peuvent pénétrer dans le SNC à des concentrations thérapeutiques. Les souches VIH qui infectent les macrophages et les cellules microgliales, les deux types cellulaires où se réplique principalement le virus dans le cerveau, sont plus susceptibles d'utiliser CCR5 que CXCR4 (l'autre corécepteur du VIH). Cet usage préférentiel de CCR5 par les souches cérébrales combiné avec la bonne pénétration intracérébrale des antagonistes de CCR5 pourrait contribuer à faire de cette classe de médicaments une option thérapeutique importante en cas d'atteinte du SNC. Le tropisme pour l'utilisation du corécepteur a été évalué à l'aide d'un test commercial chez 18 sujets porteurs d'une infection chronique par le VIH²¹. L'utilisation de CCR5 est similaire que le VIH provienne du sang ou du LCR, mais quand CXCR4 est utilisée par le virus, son implication est moindre pour les souches dérivées du LCR que pour celles dérivées du sang ($p = 0,022$). De plus, la capacité répliquative des souches sanguines est estimée à un niveau plus élevé que celle des souches dérivées du LCR ($p = 0,0017$). Ces différences

en termes de tropisme CCR5 et de capacité répliquative témoignent de la compartimentalisation virale observée au cours de l'infection chronique et suggèrent que les antagonistes du CCR5 pourraient conserver une activité dans le SNC, même si celle-ci est devenue limitée dans le sang.

Alors que de récentes études de cohortes montrent qu'un nombre important de PVV présente un déficit cognitif léger à modéré malgré une bonne réponse immunovirologique au traitement antirétroviral, le développement d'agents capables de protéger le cerveau en présence d'une réplication VIH de bas grade et d'une réponse immunitaire locale délétère devient un objectif de premier plan. Les inhibiteurs d'attachement du VIH induisent une altération de la conformation de la protéine virale Env, qui empêche sa liaison avec le récepteur CD4+. Ces inhibiteurs d'attachement pourraient empêcher la toxicité neuronale induite par le contact direct avec Env dans une lignée de neurones SH-SY5Y, contrairement aux inhibiteurs de CCR5 ou à l'inhibiteur de fusion enfuvirtide, qui n'offriraient pas le même neuroprotection²². Dans cette étude, une inhibition de la fixation de l'annexine V, un marqueur d'apoptose neuronale, a été observée sous inhibiteur d'attachement. Ces résultats prometteurs doivent maintenant être confirmés dans des cultures tissulaires de neurones humains et dans un modèle animal.

Neuropathies périphériques associées au VIH

La généralisation des HAART a eu un impact majeur sur l'évolution actuelle de l'épidémie VIH/sida, notamment dans les pays du Nord, mais a-t-elle modifié la fréquence et la gravité des polyneuropathies sensitives distales (PNSD) chez les PVV ? Pour apprécier cette évolution, il faut tenir compte des effets de la restauration immunitaire mais aussi du vieillissement ainsi que de la diminution du recours aux analogues dideoxynucléosidiques (AD) neurotoxiques comme la stavudine et la didanosine. Une étude observationnelle prospective de la cohorte CHARTER, réalisée sur six sites aux États-Unis, a inclus 1 539 personnes infectées par le VIH dont 71 % recevaient un traitement

antirétroviral au moment de l'évaluation²³. Au moins un signe clinique de PNSD a été trouvé chez 57 % des patients et 28 % d'entre eux avaient deux signes ou plus. Parmi ceux qui avaient au moins un signe, 335 (38 %) se plaignaient de douleur neuropathique, ce qui était significativement associé à une diminution de la qualité de vie mesurée par le MOS-VIH. Les facteurs de risque indépendamment associés à une PNSD étaient l'âge, un nadir CD4 plus bas, la prise actuelle d'un traitement antirétroviral, la prise antérieure d'AD neurotoxiques et une histoire d'abus ou de dépendance aux opiacés. La prise antérieure d'AD neurotoxiques et un nadir CD4 bas étaient prédictifs de l'existence d'une douleur neuropathique.

Cette prévalence élevée de PNSD chez des PVV pour la plupart sous traitement antirétroviral est renforcée par une étude réalisée dans la cohorte ALLRT (AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials). Dans cette étude, 2 135 sujets initialement naïfs d'antirétroviraux ont été observés longitudinalement pendant une période de sept ans à partir de l'introduction d'un traitement antirétroviral²⁴. À 48 semaines de traitement, une charge virale indétectable était notée chez environ 59 % d'entre eux, dont 29,5 % avaient au moins un signe clinique de neuropathie. La fréquence des signes de neuropathie atteignait 41 % chez ceux qui étaient contrôlés virologiquement à sept ans, bien que le recours aux AD neurotoxiques ait diminué au cours de la période d'observation. Les facteurs de risque associés à une PNSD identifiés dans un modèle multivarié sont un âge plus élevé (OR = 1,89), la prise d'analogues dideoxynucléosidiques au cours de la période d'observation (OR = 1,51), une charge virale plasmatique initiale plus élevée (OR = 1,13).

Introduction précoce du traitement

Ces deux études de cohorte s'accordent pour montrer que les PNSD restent fréquentes et qu'elles sont associées à un âge plus élevé et à la prise d'AD neurotoxiques. La forte association des PNSD avec une immunodépression plus avancée, même parmi ceux en succès virologique sous HAART, suggère qu'une introduction précoce du traitement antirétroviral pour-

rait protéger les patients de la survenue d'une neuropathie et améliorer leur qualité de vie. Certains polymorphismes génétiques pourraient augmenter la probabilité de développer une neuropathie douloureuse en cas de prise d'AD neurotoxiques. Dans la mesure où l'utilisation de la stavudine et la didanosine se poursuit dans les pays à ressources limitées, l'identification de ces polymorphismes pourrait être particulièrement importante en Afrique subsaharienne, en Inde ou ailleurs dans les pays du Sud. Une analyse du risque génétique vis-à-vis de la survenue d'une neuropathie symptomatique a été réalisée dans un groupe de sujets noirs non-hispaniques exposés soit à zidovudine/lamivudine soit stavudine/didanosine dans le cadre de l'essai ACTG 384²⁵. La région codante de l'ADN mitochondrial chez chaque participant a été séquencée, et les sous-haplogroupes ont été déterminés sur la base d'algorithmes publiés. Une neuropathie périphérique était plus susceptible de se développer chez les individus du sous-haplogroupe africain L1c (9/16 patients, soit 56 %) que chez ceux des autres sous-haplogroupes (42/140 patients, soit 30 %, $p = 0,048$). L'âge (7 % par année supplémentaire), la randomisation pour l'association stavudine/didanosine (OR = 6,00) et l'appartenance au sous-haplogroupe L1c (OR = 3,68) étaient indépendamment associés à la survenue d'un PNSD symptomatique, après ajustement sur le sexe et le taux de CD4 et la charge virale plasmatique préthérapeutiques.

L'expression clinique de la PNSD est plus fréquente au niveau des membres inférieurs que des membres supérieurs en raison de la plus grande vulnérabilité des fibres les plus longues. Ainsi les PNSD pourraient être plus fréquentes chez les sujets de grande taille que chez ceux de petite taille. Cette hypothèse a été explorée dans une cohorte regroupant 100 Australiens, 98 Malaisiens et 96 Indonésiens tous initialement indemnes de PNSD et recevant tous un traitement antirétroviral²⁶. Outre l'exposition à la stavudine, un âge plus élevé et une taille plus grande étaient associés de façon indépendante avec le risque de survenue *de novo* d'une PNSD. Le risque de PNSD évalué à 20 % chez les sujets jeunes de petite taille augmentait à 33 % chez les sujets jeunes de grande

23 - Ellis, abstract 461

24 - Evans, abstract 462

25 - Canter, abstract 160

26 - Cherry, abstract 161

Retrouver également sur vih.org notre dossier « Vieillir avec le VIH »



taille, à 38 % chez les sujets plus âgés de petite taille, et à 66 % chez les sujets âgés de plus de 40 ans de taille supérieure à 170 cm ayant reçu de la stavudine. Ces résultats suggèrent que, dans les pays à ressources limitées, les sujets âgés de grande taille devraient recevoir en priorité des traitements antirétroviraux ne contenant pas de stavudine.

Certains composants du syndrome métabolique sont connus pour augmenter le risque de PNSD mais le niveau de ce risque en cas de syndrome métabolique chez les individus sous traitement antirétroviral n'avait jamais été évalué. Dans un sous-groupe de 130 patients issus de la cohorte CHARTER²⁷, le diagnostic de syndrome métabolique était défini par la présence de trois ou plus parmi les cinq critères suivants : (1) haut indice de masse corporelle (IMC > 30 kg/m²), (2) hypertriglycéridémie ≥ 150 mg/dL, (3) HDL Cholestérol < 40 mg/dL pour les hommes et < 50 mg/dL pour les femmes, (4) hypertension artérielle (systolique ≥ 130 mm Hg, diastolique ≥ 85 mm Hg) ou prise d'un traitement antihypertenseur, (5) hyperglycémie à jeun ≥ 110 mg/dL ou de prise de médicaments antidiabétiques. Bien que les critères de syndrome métabolique étaient présents chez près d'un tiers des participants et que plus de la moitié avaient une PNSD, il n'existait pas d'association entre ces deux troubles. Parmi les composants du syndrome métabolique, seule l'hypertriglycéridémie était associée à la PNSD.

Neurotoxicité des analogues dideoxynucléosidiques

Les PNSD liées à la neurotoxicité des AD neurotoxiques résultent probablement d'un dysfonctionnement mitochondrial. Ces molécules sont de moins en moins utilisées en Amérique du Nord et en Europe, où des alternatives sont disponibles, mais elles sont encore largement prescrites dans les pays à ressources limitées en raison du faible coût des versions génériques qui y sont disponibles. L'ubiquinone ou coenzyme Q10 (CoQ10) pourrait avoir un effet neuroprotecteur vis-à-vis des PNSD associées aux AD neurotoxiques²⁸. Le CoQ10 est un composant de la chaîne respiratoire dans les mitochondries et participe à la production aérobie de l'énergie utilisable par la cellule sous forme

d'ATP. Les auteurs ont testé dans un modèle *in vitro* la neurotoxicité des AD sur des ganglions rachidiens de fœtus de rat en présence ou non de CoQ10. Une préservation relative de la croissance des neurites a été observée dans les échantillons sous CoQ10. De plus, le CoQ10 n'a pas interféré avec l'activité antivirale des AD. Ces résultats permettent d'envisager de poursuivre des études avec le CoQ10 ou des composés dérivés dans la prise en charge des patients à risque de neuropathies induites par les analogues dideoxynucléosidiques.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

L'intérêt pour la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a augmenté depuis que cette infection opportuniste a été identifiée chez des immunodéprimés non infectés par le VIH mais traités par des immunomodulateurs comme le natalizumab, un inhibiteur de l'intégrine qui réduit la migration des cellules immunitaires activées dans le SNC. L'infection à virus JC (VJC), l'agent causal de la LEMP, est très répandue dans le monde entier, et la réactivation du virus dans un contexte d'immunosuppression peut entraîner une LEMP.

Chez les PVV, la susceptibilité à la LEMP reste mal comprise. Bien que les traitements antirétroviraux aient amélioré le pronostic de la LEMP chez les PVV, une majorité de patients continuent à se dégrader neurologiquement et finissent par mourir. Afin de mieux comprendre les différences interindividuelles observées en termes de survie chez les personnes atteintes de LEMP, une évaluation de l'immunité cellulaire T et humorale anti-VJC a été réalisée chez 29 individus atteints de LEMP dans la Cohorte VIH Suisse à partir de prélèvements congelés (cellules et plasma) réalisés avant et après le diagnostic de LEMP²⁹. Dix-huit patients ont survécu au-delà d'un an et 11 moins d'un an. Une plus longue durée de survie était associée à des réponses cellulaires T et humorales anti-VJC plus fortes avant le début de la LEMP comparativement aux mêmes réponses, soit chez les patients dont la durée de survie a été plus courte ou chez des PVV appariés sur le taux de CD4 et n'ayant pas eu de LEMP. - Jacques

Gasnault

27 - Ances,
abstract 463

28 - Cherry,
abstract 447

29 - Khanna,
abstract 794

La CROI 2009 **vue par** le prix Nobel de médecine 2008

20

*Un entretien avec
le Pr Françoise Barré-Sinoussi
(Institut Pasteur, Paris)*

Pr Françoise Barré-Sinoussi, les sessions de la CROI ont été comme à l'habitude très denses, qu'il s'agisse des communications orales ou des posters affichés. D'ores et déjà, voyez-vous se dessiner de nouvelles pistes dans l'évolution de la prise en charge de l'infection par le VIH ?

En dépit des déceptions dans le domaine de la recherche vaccinale, nous assistons actuellement au développement de nouveaux modes de prévention faisant appel aux antirétroviraux. Des études sur de nouveaux concepts dans la prévention de la transmission mère-enfant au moment de l'allaitement, dont on sait qu'elle représente un vecteur important de transmission dans les pays du Sud, ont été présentées. Il s'agit, chez des mères dont l'état de santé ne nécessite pas un traitement continu par HAART, de mettre l'enfant né non infecté sous HAART le temps de la période d'allaitement. Les premiers résultats de cette approche originale semblent très intéressants. Dans un autre registre, on remarque plusieurs communications sur des dispositifs (anneaux vaginaux, microbicides) délivrant des antirétroviraux en continu. D'un rôle au départ essentiellement thérapeutique, on voit que les antirétroviraux pourraient jouer à l'avenir un rôle de plus en plus actif dans la prévention de la transmission de l'infection par le VIH.

A propos de ces traitements antirétroviraux, de nouvelles cibles thérapeutiques sont-elles à l'étude ?

Plusieurs travaux – demeurant pour l'instant du domaine de la recherche fondamentale – ont été

présentés. Une des approches pour concevoir les traitements de demain consiste à mieux comprendre les interactions entre partenaires cellulaires et virologiques. Une session était ainsi entièrement consacrée aux interactions protéines cellulaires/protéines virales : APOBEC/vif, TETHERINE/vpu ou Trim5alpha/Capside. Dans le cas d'APOBEC, par exemple, ce dernier est à l'origine d'une mutation de la cytidine en uridine et cette mutation dans la séquence du virus le rend non infectieux (mais vif a pour effet de bloquer APOBEC). De nombreuses interrogations restent cependant posées sur la toxicité qui serait liée à une action directe sur un hôte représenté par la cellule humaine.

Enfin, j'ai retenu pour ma part, parmi les sessions consacrées aux complications sous traitement antirétroviral, les nombreuses communications attirant l'attention de cliniciens sur la fréquence des troubles neurologiques ou de la survenue de cancers, alors que le sujet n'était quasiment pas abordé il y a quelques années.

**Interview réalisée à Montréal
par Jean-Philippe Madiou
en collaboration avec le e-journal
de la Lettre de l'infectiologue
et publiée sur vih.org**

Gros plan sur **trois communications orales** de l'ANRS

21

*Christophe Martet
yagg.com, Pistes*

Comme lors des précédentes éditions de la CROI, l'Agence nationale de recherches sur le sida a présenté à Montréal un très grand nombre de ses travaux, aussi bien en recherche fondamentale et clinique que dans le domaine des sciences sociales. Passage en revue de trois communications importantes.

Primo infection **Mieux comprendre les mécanismes de contrôle viral**

Cécile Goujard, de l'hôpital du Kremlin Bicêtre, a présenté des résultats issus de la cohorte ANRS Primo CO 06. Chez des patients non traités par des antirétroviraux, il est possible d'observer un contrôle spontané de la réplication virale peu après la primo-infection. Ces premiers résultats permettront peut-être à l'avenir de définir un profil prédictif des « HIV controllers ». La cohorte ANRS PRIMO CO 06, où le délai d'inclusion médian dans la cohorte est de 1,5 mois après la contamination, permet notamment de rechercher si le contrôle spontané de la réplication virale peut être observé de façon précoce. Parmi les 211 patients non traités de la cohorte, huit se sont avérés avoir une charge virale plasmatique

faible ou indétectable (< 400 copies/ml) pendant plus de 12 mois (4,1 ans en médiane). Chez ces huit patients, le contrôle spontané de la réplication virale est survenu six mois en médiane après la contamination.

Le suivi de ces huit patients montre que l'un d'entre eux présente toujours une charge virale indétectable ; trois patients ont une charge virale détectable mais faible et qui se maintient à ce niveau depuis plus de trois ans ; quatre patients ont présenté un contrôle viral prolongé, mais leur charge virale a augmenté au cours du temps. Il ne s'agit donc pas de « HIV controllers ».

L'étude de ces patients indique qu'au moment de la primo-infection, par rapport aux patients n'ayant pas présenté un contrôle de la réplication, leur charge virale était plus faible ; leur nombre de lymphocytes CD4 était plus élevé ; leur réservoir viral était relativement bas. Par ailleurs, souligne cette étude, chez quatre de ces huit patients, il a été retrouvé des marqueurs génétiques HLA associés à une progression lente de l'infection par le VIH.

Goujard C, « Early Spontaneous Control of Viral Replication in Patients Enrolled during Primary-HIV-1 Infection in the French ANRS PRIMO Cohort: Can we Predict the "HIVController" Status ? », abstract 513

Recherche fondamentale

Le mécanisme d'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de l'hôte enfin disséqué

Le mode d'action de l'intégrase restait jusque-là mal compris. De précédentes études avaient montré qu'elle agit toujours en dimères (molécules composées de deux sous-unités liées ensemble), mais ce complexe étant très peu stable, aucune observation n'était possible. Ces dimères d'intégrases bénéficient en fait d'un complice à l'intérieur du noyau de la cellule hôte qui les stabilise et leur permet d'exécuter leur travail d'intégration. Ce complice est la protéine LEDGF (Lens Epithelial Derived Growth Factor). Des chercheurs de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, ULP, Inserm U 596, UMR 7104 CNRS et leurs collègues ont réussi à purifier ce complexe et à l'observer en microscopie électronique. Il est composé de deux dimères d'intégrases et de deux cofacteurs LEDGF qui se lient ensemble à l'ADN de l'hôte. Après avoir identifié ce complexe et les sites d'interactions entre les six protéines, les auteurs l'ont mis en présence de séquences d'ADN viral et d'ADN hôte. Ils ont ainsi observé la façon dont le complexe se lie aux deux brins d'ADN et la mécanique exacte d'intégration de l'ADN viral dans l'ADN hôte. Cette étude a permis d'identifier avec précision les séquences protéiques impliquées dans l'interaction entre les intégrases et le cofacteur et également entre les intégrases et l'ADN de l'hôte. Chacune de ces séquences constitue une nouvelle cible thérapeutique.

Ruff M, « Structural basis for HIV-1 DNA integration in the human genome », abstract 169

Sciences humaines

La prise en charge n'offre pas les mêmes chances de survie en Afrique subsaharienne que dans les pays du Nord

Le constat est inquiétant. Les personnes séropositives traitées par antirétroviraux en Afrique subsaharienne présentent un risque de décès supérieur à celui de la population générale dans les deux ans qui suivent la

mise sous traitement. Ce risque reste également supérieur à ce qui est observé chez les patients traités dans les pays du Nord. La majorité des patients africains est prise en charge à un stade avancé de la maladie, ce qui diminue considérablement leur espérance de vie. Ces données sont issues d'une étude financée par l'ANRS et les NIH (National Institutes of Health) américains dans quatre pays d'Afrique subsaharienne : la Côte d'Ivoire, le Malawi, l'Afrique du Sud et le Zimbabwe, dont les résultats ont été présentés à la CROI par le Pr Martin W.G. Brinkhof (Université de Berne, Suisse). Près de 13 250 patients séropositifs débutant un traitement antirétroviral ont été suivis pendant deux ans, dont 67 % de femmes. L'âge moyen était de 34 ans. Au début du traitement, 85 % des personnes étaient à un stade clinique avancé de la maladie avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm³. Ceux dont le niveau était inférieur à 25/mm³ présentaient un taux de mortalité de 17,5 % par an en moyenne au cours des deux premières années de traitement, correspondant à un risque de décès multiplié par 47,1 par rapport à la population générale de ces pays. En revanche, les patients dont le taux de CD4 était d'au moins 200/mm³ à la mise sous traitement présentaient un risque relatif de décès beaucoup plus faible, multiplié par 3,4 seulement par rapport à la population générale. Leur taux de mortalité, de 1 % par an, restait malgré tout supérieur au taux correspondant de 7‰ (patients traités selon la collaboration ART-CC dont les données sont obtenues de façon relativement comparable à cette étude) observé dans les pays du Nord¹.

Brinkhof M, « Mortality of HIV-infected Patients starting Antiretroviral Therapy : Comparisons with the General Population in Southern Africa », abstract 141

1 - The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), « Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies », *Lancet*, 2008, 372, 9635, p 293-99

VIH et **coinfection** par les **hépatites virales**

23

*Philippe Bonnard
Hôpital Tenon (Paris)*

Si les projecteurs étaient assez peu braqués sur les hépatites virales et l'infection par le VIH, la CROI a présenté quelques études qui méritent d'être relatées dans ce dossier.

VIH et coinfection par le VHC

Des données d'EuroSIDA ont été présentées qui décrivaient les rapports entre la virémie hépatite C et la mortalité des patients coinfectés par le VIH et l'hépatite C¹. Mille neuf cent cinquante-deux patients infectés par le virus de l'hépatite C ont été rapportés parmi lesquels 80 % avaient une PCR positive. L'analyse suggère un lien entre la présence d'une virémie haute (plus de 500 000 UI/ml) et la survenue d'un décès (RR = 1,94 (1,48-2,58)) ainsi qu'un lien entre un décès rapporté à une origine hépatique et une haute virémie (RR = 1,80 (1,11-2,82)). L'intérêt de cette analyse est limité puisque nous ne disposons pas de données concernant les antécédents de traitement contre l'hépatite C, ni de répartition des stades de fibrose pour aucun des patients.

Plus intéressante était la présentation espagnole² qui s'attachait à démontrer l'intérêt du traitement de l'hépatite C chez les patients coinfectés VIH-VHC au stade de la cirrhose. Deux cent quarante-huit patients coinfectés avec une cirrhose compensée sont ainsi rapportés : 78 % de patients masculins âgés en

moyenne de 42 ans suivis depuis 34 mois, dont 86 % sous HAART avec une médiane de CD4 à 384 (60 %) avec une charge virale indétectable. Les patients étaient suivis pour leur infection par le VIH depuis 13 ans, avec un diagnostic de cirrhose depuis un an (30 % d'entre eux déclaraient une consommation d'alcool excessive). Près des deux-tiers des patients ont reçu ou recevaient un traitement anti-hépatite C, dont 26 % avec une réponse virologique soutenue. La survenue du décès, d'un hépato-carcinome ou d'une transplantation hépatique était reliée à l'utilisation d'un traitement anti-hépatite C et au succès de ce dernier. En analyse univariée, il était retrouvé une survie accrue chez les patients ayant reçu un traitement de l'hépatite C, mais ce lien disparaissait lors de l'analyse multivariée. Pour cette analyse, deux facteurs indépendants étaient associés à une réduction de la survie : un score de Child-Pugh à C et l'interruption du traitement anti-VIH pendant le suivi. Cette analyse démontre – s'il en était encore besoin – l'intérêt du traitement de l'hépatite C y compris et surtout chez les patients porteurs d'une cirrhose compensée.

L'hépatite C, une réelle IST chez les gays

Concernant l'épidémie d'hépatite C aiguë, transmise par voie sexuelle chez les patients

1 - Rockstroh J,
« High hepatitis C
viremia is associated
with an risk
for mortality in
HIV/Hepatitis C
virus coinfecteds
individuals »,
abstract 101

2 - Montes ML,
« Survival of
HIV/HCV-co-infected
Patients with
Compensated Liver
Cirrhosis : Effect
of HCV Therapy »,
abstract 106

2009
CROI

homosexuels infectés par le VIH-1, un poster³ concernant la période 2006/2007 rapporte que cette épidémie se poursuit et concerne essentiellement un virus de génotype 4d. Il y est rapporté que les coinfections d'autres maladies sexuellement transmissibles sont fréquentes (syphilis, chlamydiae, lymphogranulomatose vénérienne) et que le facteur de risque le plus important était les rapports sexuels anaux non protégés. Plusieurs autres cohortes décrivaient des épidémies semblables à New York, Londres, Amsterdam, San Francisco et Chicago, suggérant que l'hépatite C doit être maintenant considérée comme une réelle IST et que les efforts de prévention concernant les patients infectés par le VIH (traités ou non) doivent être constamment réitérés.

L'intérêt du Fibroscan dans l'évaluation de la fibrose

Plusieurs posters ont rapporté l'intérêt du Fibroscan dans l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients coinfectés par le VIH et l'hépatite C et pour le dépistage des complications. Un premier poster s'attachait à mesurer l'élastométrie des patients porteurs d'une hypertension portale mesurée par le gradient veineux trans-hépatique⁴. Les résultats chez 22 patients montrent une association entre l'élastométrie et la présence d'une hypertension portale. Ainsi, les patients porteurs d'un gradient de pression trans-hépatique supérieur ou égal à 12 mmHg avaient une élastométrie médiane à 16 kPa, les patients porteurs d'un gradient supérieur ou égal à 10 mmHg avaient une élastométrie médiane à 15,5 kPa, et les patients porteurs d'un gradient veineux trans-hépatique inférieur à 10 mm de mercure avaient une élastométrie médiane à 7,5 kPa. Il semble donc exister un seuil intéressant autour de 15 kPa pour la prévalence de l'HTP.

Une deuxième étude⁵ cherchait le lien entre l'élastométrie et la présence de varices œsophagiennes nécessitant une intervention thérapeutique. Ainsi, chez 102 patients coinfectés VIH-VHC porteurs d'une cirrhose, la présence d'une élastométrie à moins de 21 kPa avait une valeur prédictive négative de 1 concernant la présence de varices œsophagiennes nécessitant une prise en charge (varices œsopha-

giennes de grade supérieur ou égal à 2, ou de grade 1 avec des signes rouges).

Ces deux études démontrent l'intérêt du fibroscan pour dépister les complications hépatiques chez les patients coinfectés par le VIH et l'hépatite C, suggérant que cet examen est non seulement utile pour diagnostiquer la fibrose hépatique, mais aussi pour suivre l'évolution des patients, notamment la progression de la fibrose hépatique et l'apparition de ses complications.

Transplantation hépatique

Concernant la transplantation hépatique chez les patients coinfectés par le VIH et l'hépatite C, deux études espagnoles et une étude française rapportaient une expérience de transplantation hépatique chez les patients coinfectés par le VIH et un des virus des hépatites virales. Les études espagnoles s'intéressaient au suivi de patients VIH-VHC ayant subi une transplantation hépatique entre 2002 et 2006 pour l'une et au devenir des patients coinfectés par le VIH et l'hépatite virale B ou C inscrits sur les listes d'attente avant une transplantation hépatique pour l'autre.

La première étude⁶ comparait donc deux bras de patients (80 patients coinfectés VIH-VHC et 243 patients mono-infectés par l'hépatite C ayant subi une transplantation hépatique durant la même période). L'étude montrait que si les taux de survie précoces à un an étaient superposables chez les patients coinfectés par le VIH et l'hépatite C (77 %) par rapport aux patients mono-infectés par l'hépatite C (85 %), les taux de survie plus tardifs à cinq ans montraient un taux de survie supérieur chez les patients mono-infectés par le VHC (67 %) comparé aux patients coinfectés par le VIH et le VHC (37 %). La deuxième étude⁷, qui s'attachait à décrire les patients sur la liste d'attente de la greffe hépatique, montrait que la présence d'un score de MELD (Model for end-stage liver disease) élevé était un facteur prédictif indépendant de mortalité et qu'une fois ajustée sur le score de MELD la présence d'une coinfection par le VIH semble affecter négativement la survie. Une fois la transplantation réalisée, les patients infectés par le VIH étaient plus souvent traités d'une récurrence de l'hépatite C que les patients non

3 - Ghosn J, « Evidence for Ongoing Epidemic Sexual Transmission of HCV (2006 to 2007) among HIV-1-infected Men Who Have Sex with Men : France », poster 800

4 - Sanchez-Conde M, « Hepatitis Delta Virus Co-infection Use of Transient Elastography for the Non-invasive Assessment of Portal Hypertension in HIV/HCV-co-infected Patients », poster 828

5 - Pineda J, « Liver Stiffness as a Predictor of Lack of Esophageal Varices Requiring Therapy in HIV/HCV-co-infected Patients with Cirrhosis », poster 829

6 - Miro J, « 5-Year Survival of HCV/HIV-co-infected Liver Transplant Recipients : A Case/Control Study », poster 833

7 - Moreno A, « Effect of HIV Co-infection on the Outcome of Viral Cirrhosis Liver Transplant Candidates on the Waiting List at a Reference Center from 2001 to 2008 », poster 835

8 - Teicher E,
« Liver Transplantation
in 88 HIV-infected
Patients », poster 834

9 - Quereda C,
« Duration of Viral
HCV Suppression
as a Predictor of
Sustained Virological
Response in
HIV/HCV-co-infected
Patients Treated
with Pegylated-
Interferon
+ Ribavirin »,
poster 840

10 - Tural C,
« Effect of Ribavirin
Plasma Trough
Concentrations on
Virological Response
in Co-infected
Patients on 4-Week
Induction Dose of
Ribavirin
(1.600 mg/day)
and Peg-interferon
2a (270 mg/week) :
Results from
the CORAL-2 »,
poster 841

11 - Morello J,
« Ribavirin Plasma
Levels at Week 4
Predicts HCV
Relapse in HIV/HCV-
co-infected Patients
Treated for HCV »,
poster 842

infectés par le VIH, et le décès relié à une récurrence de l'hépatite C était plus fréquent chez les patients coinfectés par le VIH que chez les patients mono-infectés par le VHC.

Les données issues de la cohorte française⁸ rapportent 88 patients infectés par le VIH qui avaient bénéficié d'une transplantation hépatique. Les indications de la transplantation hépatique étaient une cirrhose C (68 patients), une cirrhose B (14 patients). Les taux de survie semblaient meilleurs que dans les études espagnoles, puisque la survie à deux ans était de 78 % et que la survie à cinq ans était de 73 %. Là aussi, signalons la sévérité particulière des récurrences de l'hépatite C puisque dix patients sont décédés d'une récurrence sévère de l'hépatite C après la transplantation, quatre sont décédés d'une récurrence d'un carcinome hépato-cellulaire et quatre d'une récurrence d'un hépato-carcinome. Le taux de CD4 n'était pas affecté par la transplantation puisque les patients présentaient une médiane de 284 CD4/mm³ avant la transplantation et de 257 CD4/mm³ un an après la transplantation. Ces trois études soulignent donc l'importance de la consultation précoce des patients vers une équipe de greffe lorsque la fibrose hépatique est avancée et que le traitement de l'hépatite C s'est soldé par un échec ou qu'il existe un carcinome hépato-cellulaire. Les taux de survie relativement différents entre ces trois files actives pourraient être expliqués par une sélection plus précoce de patients.

Proposer un allongement de la durée des traitements

Concernant les traitements de l'hépatite C chez les patients VIH-VHC, signalons une étude⁹ qui rapporte 171 patients coinfectés VIH-VHC ayant reçu un traitement par bithérapie, peg-interféron + ribavirine ajustée au poids. Quarante-deux patients ont présenté une réponse à la fin de traitement et ce sont eux qui bénéficient de l'analyse : la réponse virologique soutenue a été obtenue chez 78 patients (83 %), et 16 patients (17 %) ont été des rechuteurs à l'arrêt du traitement. En analyse univariée, la réponse virologique soutenue était associée avec la durée pendant laquelle la charge PCR de l'hépatite C était négative et la

charge virale VHC avant traitement. Il n'a pas été trouvé d'association entre le génotype et la durée totale du traitement. L'analyse en régression logistique montre que seule la durée pendant laquelle la PCR VHC était négative était prédictive de la réponse virologique soutenue et les auteurs rapportent que la durée moyenne de la négativation de la PCR chez les patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue était de 8,6 mois *versus* 6 mois chez les patients qui ont présenté une rechute à l'arrêt du traitement (il n'a pas été identifié de seuil séparant les répondeurs des rechuteurs). Cette étude vient donc renforcer l'idée qu'un allongement de la durée de traitement peut être proposé aux patients ayant obtenu une réponse virologique lente (plus de 2 log de décroissance à S12 mais PCR encore positive) et pourrait permettre chez ces patients délicats de proposer un allongement de la durée de traitement dont le départ pourrait être la négativation de la PCR de l'hépatite C.

Concernant les doses de ribavirine, deux études soulignent l'intérêt des dosages de ribavirinémie plasmatique sous traitement et en particulier l'intérêt de la ribavirinémie à S4. La première étude¹⁰ comparait un bras dont les patients recevaient une dose d'induction de ribavirine de 1 600 mg/jour et de l'érythropoïétine pendant quatre semaines avec de l'interféron pégylé (270 mg/semaine) suivi par un traitement standard de 42 semaines avec un bras à doses standard de 48 semaines. Les résultats montraient que la réponse virologique rapide était corrélée aux concentrations de ribavirinémie à quatre semaines, et l'influence du génotype de la charge virale VHC initiale et du taux de CD4 au début du traitement n'était pas mise en évidence.

La deuxième étude¹¹ soulignait l'importance d'un monitoring de la ribavirinémie plasmatique à la quatrième semaine et trouvait une corrélation entre les taux de ribavirinémie et la réponse virologique soutenue avec un seuil à 2,5 mg/ml au dessus duquel les résultats étaient meilleurs. Ainsi, en analyse multivariée, un taux de ribavirinémie plasmatique inférieur à 2,5 mg/ml à S4, la charge virale VHC initiale et le génotype étaient corrélés à une rechute de l'hépatite C. Ces deux études soulignent non seulement l'in-

térêt des fortes doses de ribavirine, mais aussi celui du dosage de la ribavirinémie plasmatique comme prédicteur de succès d'un traitement de l'hépatite C. Il est dommage qu'elle ne s'attache pas à proposer un algorithme thérapeutique en fonction du résultat du dosage. Il serait intéressant d'évaluer si, en cas de sous-dosage de ribavirine, la hausse de la prescription permettrait de retrouver un pourcentage de succès comparable à celui des patients pour lesquels le dosage est correct. Rappelons que les dosages de ribavirinémie plasmatique sont délicats à réaliser et nécessitent un transport immédiat vers le laboratoire de pharmacologie pour ne pas fausser les résultats.

Quid de l'abacavir ?

Enfin, si plusieurs études publiées ont rapporté antérieurement un effet délétère de l'association de l'abacavir (ABC) dans le traitement du VIH chez un patient recevant un traitement de l'hépatite C, un abstract présenté par une équipe américaine semble relativiser cet effet dans l'échec d'un traitement de l'hépatite C. Cette étude présente 212 sujets dont 35 % recevaient de l'ABC. Tous les patients ont été traités avec de l'Interféron pégylé et de la ribavirine dans six centres différents¹². Les résultats montrent que la réponse virologique précoce était identique chez les patients recevant de l'ABC que chez ceux n'en recevant pas. L'utilisation de l'ABC n'était pas associée à un risque élevé d'échec virologique précoce chez les patients porteurs d'un génotype 1 et 4 avec ajustement pour l'âge, le sexe, le stade de fibrose et la charge virale de l'hépatite C à l'introduction du traitement. L'utilisation de l'ABC n'était pas associée avec une diminution de la réponse virologique soutenue chez les patients porteurs d'un génotype 1 ou 4.

Voilà donc qui relance la polémique concernant l'utilisation de l'ABC pendant le traitement de l'hépatite C chez les patients coinfectés VIH-VHC et qui procure à cette molécule un havre de paix dans une période où elle a été malmenée.

VIH et coinfection par le VHB

Commençons par une présentation orale française dans l'océan des présentations italiennes, allemandes, américaines, suisses et espagnoles.

Cette présentation s'attachait à décrire les blips de l'hépatite B chez les patients coinfectés VIH-VHB traités par ténofovir¹³. Cent soixante-huit patients ont été inclus dans l'étude (médiane de CD4 370/mm³), pour une période de traitement de 32 mois par le ténofovir. Les patients ont mis en médiane neuf mois pour atteindre une charge virale VHB inférieure à 2 000 UI/ml, et 150 (89 %) des patients ont atteint cette indétectabilité à la fin du suivi, et donc 18 d'entre eux constituaient le pool des « échecs virologiques ». Parmi eux, six avaient une concentration de ténofovir correcte, aucun n'était non répondeur (charge virale VHB n'ayant jamais atteint l'indétectabilité), quatre étaient des blipeurs (charge virale supérieure à 2 000 UI/ml encadrée par des charges virales indétectables) et deux étaient des échappeurs (charge virale constamment au-dessus de 2 000 UI/ml après avoir atteint l'indétectabilité). L'analyse génotypique n'a pas montré de mutation associée à un échec virologique, mais il est à noter que le polymorphisme L217 R du génotype A2 a été retrouvé chez quatre des cinq patients en échec virologique pour lesquels l'analyse était disponible. Le rôle de cette mutation dans la genèse des blips et des échappements nécessitera donc un suivi.

Il est connu que l'entécavir déclenche des mutations sur le VIH et cette molécule ne doit plus être utilisée en monothérapie contre l'hépatite B chez les patients coinfectés par le VIH et l'hépatite B. Il existe des données plus récentes sur l'activité possible de la telbivudine contre le VIH. Une équipe anglaise rapporte effectivement l'histoire d'un patient pour lequel une coinfection VIH et VHB a été traitée par adéfovir et telbivudine¹⁴. Lors de la mise sous traitement, la charge virale VIH est passée de 15 000 à moins de 50 cp/ml et la charge virale de l'hépatite B est passée de 662 106 à 2 782 cp/ml en deux mois. L'histoire se poursuit par l'arrêt de la telbivudine cinq mois après le début du traitement, suivi par une repositivation de la charge virale VIH à 3 900 copies un mois après l'arrêt. Trois mois après l'arrêt de la telbivudine, cette dernière a été réintroduite et une décroissance de la charge virale VIH de 1 000 à 71 cp/ml a été observée en deux semaines, le patient continuant à prendre l'adéfovir durant toute l'histoire thérapeutique. Les

12 - Amorosa V, « Abacavir Use Is Not Associated with Lack of Virologic Response in ARV-treated HIV/HCV-co-infected Patients Receiving Pegylated Interferon and Ribavirin », poster 850

13 - Lacombe K, « Blips et rebonds viraux sous traitement par TDF dans la coinfection VIH-VHB », poster 100

14 - Low E, « Telbivudine Has Activity against HIV », poster 813a

15 - Avila C,
« **Telbivudine Has No in vitro Activity against Laboratory and Clinical HIV-1, including 5 Clades and Drug-resistant Clinical Isolates** », poster 813b

16 - Lacombe K,
« **The Long-term Use of Tenofovir in HIV/HBV Co-infection Induces a Marked Decrease in Liver Fibrosis** », poster 815

auteurs suggèrent une activité propre de la telbivudine sur le VIH, proposant qu'en l'absence d'essais thérapeutiques à plus large échelle, il soit recommandé de ne pas utiliser la telbivudine pour traiter l'hépatite B sans qu'il y soit associé une thérapie anti-VIH.

Une autre équipe helvético-américaine rapporte l'absence d'activité de la telbivudine *in vitro* sur le VIH-1, grâce à une étude dans laquelle l'activité *in vitro* de la telbivudine est comparée à celle de l'entécavir et de l'efavirenz¹⁵. Autant l'efavirenz et l'entécavir montrent leur capacité à faire décroître la charge virale VIH et pour l'entécavir à sélectionner des mutations M184 V, autant la telbivudine montre son absence d'activité sur les souches du VIH évaluées. Il est donc, comme souvent, délicat de se faire une idée claire en comparant l'histoire d'un patient et des données issues du laboratoire comparant plusieurs souches de VIH de référence (une souche sensible, (CNDO)), une souche multi-résistante (MDR C4), et huit souches sauvages (A, B, BF, C, ED).

Enfin, une étude optimiste¹⁶ concernant la progression de la fibrose hépatique chez les patients coinfected VIH-VHB, traités pour les deux virus. Les résultats rapportent une décroissance de la fibrose hépatique chez les patients traités par ténofovir. Chez 130 patients analysés et traités par ténofovir pour une médiane de 29 mois, l'évaluation de la fibrose par le score du Fibromètre® a montré que les patients F3/F4 voyaient leur score de fibrose diminuer à 12, 24 et 36 mois, et que cette diminution était accompagnée d'une diminution des transaminases. Concernant les patients F0/F1 et F2, l'évaluation de la fibrose montrait une stabilité du score de fibrose à M21, M24 et M36.

En conclusion, cette CROI 2009 ne nous a offert aucun scoop concernant les coinfections VIH/hépatites virales. Concernant le VHC, retenons l'intérêt des doses élevées de ribavirine pour s'assurer des meilleures chances de succès des traitements, et l'intérêt majeur d'adresser de façon précoce les patients en échec thérapeutiques ou à des stades avancés de fibrose vers les équipes de greffe. Les données concernant la survie des greffes hépatiques sont quelque peu contradictoires, mais elles sont encourageantes.

Les messages sur le VHB reflètent un optimisme certain quant au succès des bithérapies anti-VHB sur la normalisation des enzymes hépatiques, mais surtout et aussi sur le plan de la régression de la fibrose. - **Philippe Bonnard**

Inscrivez-vous
sur vih.org
et commentez directement
les articles publiés dans
Transcriptases

Écrivez à
transcriptases@vih.org
pour partager avec
la rédaction vos actualités
liées au sida
ou aux hépatites

CROI 2009

Nouveaux boosters des IP : vers la fin d'un monopole ?

Hugues Fischer
Act Up-Paris, TRT-5

Depuis les recommandations du groupe d'experts 2002, l'affaire est entendue : les inhibiteurs de protéase doivent être prescrits avec un « booster » constitué pour l'essentiel des cas d'une prise concomitante de 100 mg de ritonavir.

Les révisions successives n'ont rien changé à cela, au contraire, certains médicaments des nouvelles classes thérapeutiques apparues entre-temps se servent de la même recette pour améliorer leur biodisponibilité. En revanche, ce qui pourrait changer le paysage, c'est l'apparition sur le marché de nouveaux boosters, peut-être plus adaptés à cette fonction mais à coup sûr, perturbateurs du monopole acquis par le ritonavir depuis bientôt dix ans.

▮ La toute première antiprotéase utilisée en France en 1996 fut le ritonavir. Hormis le succès indéniable de ce composant essentiel des premières trithérapies, il a aussi laissé le souvenir de nombreux inconvénients. Six grosses gélules en trois prises par jour, conservées au réfrigérateur, d'un goût exécrable, perturbateur de la digestion, il est aussi accompagné d'une liste gigantesque de médicaments contre-indiqués. C'est que le produit a un inconvénient

majeur. Il perturbe un des mécanismes les plus classiques de dégradation des médicaments : le cytochrome P450. Cette famille d'enzymes produites par le foie dégrade nombre de molécules absorbées afin de faciliter leur élimination. Or, le ritonavir a deux effets sur un des membres de cette famille, le CYP450-3A. D'une part, il favorise la production de cet enzyme et d'autre part il l'accapare plus longtemps qu'il ne faut. La conséquence est que d'autres molécules métabolisées normalement par la même voie sont éliminées plus lentement.

Le ritonavir en « baby dose »

Toujours en 1996, d'autres inhibiteurs de protéase voient le jour. Parmi ceux-là, l'indinavir et le saquinavir, plus supportables, prennent assez vite le relais dans les prescriptions. Mais le saquinavir a un inconvénient majeur : il est éliminé très rapidement et nécessite des prises fréquentes pour que sa concentration dans le sang lui assure une efficacité sans faille. Avec l'habitude des combinaisons d'antirétroviraux, l'idée est née dans l'esprit de quelques cliniciens français de tester l'association de ces nouvelles antiprotéases, en ajoutant au saqui-

navir une « baby dose » de ritonavir pour profiter de l'effet sur le cytochrome et ralentir ainsi l'élimination de la première molécule.

Ça marche si bien qu'on va essayer sur les autres, l'indinavir et plus tard, l'amprenavir. Après l'euphorie de l'arrivée des premières trithérapies, l'inquiétude est revenue. Pour assurer leur succès, il faut absolument que la concentration de médicament dans le sang soit toujours au-dessus du seuil d'efficacité. Mais à ce moment de l'histoire, le nombre de gélules et de prises doit être important pour permettre au traitement d'éviter tout risque d'apparition de résistances.

L'intérêt d'ajouter cette dose de ritonavir vient à point apporter une solution : elle permet de réduire le nombre de prises et de donner un peu de souplesse et de sécurité aux malades qui ne sont pas toujours réglés comme des horloges dans la vie de tous les jours. Le procédé tend à se généraliser lorsque Abbott développe, en 1999, Kaletra. Cette antiprotéase, le lopinavir, a de meilleures performances pharmacologiques lorsqu'elle est administrée avec sa dose « booster » de ritonavir. Comme Abbott est le fabricant des deux composés, il les met dans la même gélule, Kaletra. Ainsi, le ritonavir, dont plus personne ne veut comme antiprotéase, devient un incontournable booster des autres inhibiteurs de sa classe : c'est le début d'un monopole.

Mais en 2004, la firme de Chicago qui craint de voir son produit réduit à la commercialisation de baby doses, décide de multiplier par cinq son prix aux États-Unis où le prix des médicaments est libre. Grâce à cette augmentation, le prix de l'association d'une antiprotéase avec une dose de ritonavir comme booster devient plus cher que Kaletra. Face à la levée de boucliers, le laboratoire concède la promesse de sortir en 2005 une nouvelle formulation ne nécessitant pas de réfrigération. Les esprits se calment mais la promesse se fera longtemps attendre.

La fin du monopole a-t-elle sonné ?

Nous sommes cinq ans plus tard. Le paysage des antirétroviraux a évolué et, avec lui, celui des firmes présentes sur ce marché. De nou-

velles antiprotéases sont apparues, moins toxiques, plus puissantes, mais toujours boostées. De nouvelles classes thérapeutiques ont surgi et parmi les molécules, certaines ne sont capables de limiter leur nombre de prises qu'avec l'utilisation d'un booster. Mais pour la première fois, la place d'unique booster du ritonavir est menacée. Lors d'une session de pharmacologie de la XVI^e CROI, à Montréal, deux molécules candidates à ce rôle de booster ont été présentées. La première est proposée par une firme maintenant bien établie dans le domaine du VIH, Gilead, l'autre est issue d'une société américaine, Sequoia Pharmaceuticals. Leurs produits, respectivement GS-9350 et SPI-452, pourraient bien ébranler la situation de monopole détenue par Abbott avec le ritonavir. Pour Gilead, l'intérêt de développer un tel produit est évident : le laboratoire est en pleine étude du deuxième inhibiteur d'intégrase, l'elvitegravir, qui, contrairement au premier de la série, semble nécessiter un petit coup de booster pour lui assurer la biodisponibilité attendue. Alors, plutôt que de compter une fois de plus sur le classique ritonavir, la firme a décidé de lancer ses investisseurs dans la bataille des boosters. Elle annonce d'ailleurs clairement la couleur et sa communication ne laisse aucun doute sur l'intérêt potentiel de ce développement : obtenir un inhibiteur du cytochrome P450-3A qui n'a pas d'activité anti-VIH, qui se présente en formulation stable et qui ne provoque pas de troubles métaboliques comme ceux causés par l'utilisation chronique du ritonavir.

Les données présentées à la CROI montrent que le GS-9350 est un inhibiteur du cytochrome plus puissant que le ritonavir. Il ne présente que très peu d'effets sur les adipocytes même à dose élevée et ne perturbe pas les mécanismes d'absorption du glucose. C'est un produit facilement soluble. La preuve de son activité de booster a été cliniquement montrée par des essais réalisés en 2008 sur des volontaires non infectés par le VIH dont il ressort une très bonne tolérance du produit mais également un bon profil de distribution dans l'organisme.

C'est pourquoi le laboratoire organise deux essais de phase II chez des personnes séropositives au VIH naïves de traitement. Dans un

de ces essais, il est prévu de comparer la combinaison en un seul comprimé Atripla (efavirenz + emtricitabine + tenofovir) à une formulation regroupant quatre molécules. L'emtricitabine et le tenofovir y seront associés à l'elvitegravir et son booster, le GS-9350. Mais Gilead ne s'arrête pas là. Il prévoit aussi de développer des formulations pédiatriques et également de proposer à d'autres laboratoires de s'associer pour réaliser des formulations combinées.

30

Criblage de molécules

C'est par criblage de molécules que les chercheurs de Sequoia Pharmaceuticals ont isolé leur composé, le SPI-452, un autre candidat capable de détrôner le ritonavir de son monopole de booster universel. Après les études en laboratoire et chez l'animal, deux études cliniques de phase I menées chez des volontaires sains indiquent une bonne tolérance du produit. Ne présentant pas jusque-là d'effet sur les triglycérides ou le LDL-cholestérol, le produit améliore significativement la biodisponibilité de l'atazanavir, du darunavir et du saquinavir. Cependant, sa faible solubilité risque de compliquer sa formulation. Il s'agit néanmoins d'un produit suffisamment prometteur pour poursuivre la recherche clinique.

Certes, il reste encore quelques étapes de développement avant de savoir quels seront les boosters de demain. Mais les essais actuellement en cours ne permettront pas forcément à leurs promoteurs de proposer leur produit comme booster universel. En effet, ce qui a permis l'utilisation du ritonavir comme booster, ce sont les nombreux essais cliniques menés dans le cadre du développement des différents médicaments qui le requièrent aujourd'hui. Le ritonavir a toujours une AMM permettant son utilisation comme antiprotéase alors que plus personne ne l'utilise comme tel. Cependant, ces annonces ont coïncidé avec la communication par Abbott, quinze jours avant la CROI, de la sortie imminente de la nouvelle formulation du ritonavir ne nécessitant plus de réfrigération. - **Hugues Fischer**

Actualités sur le **traitement** de l'hépatite C

31

*Marc Bourlière,
Géraldine Gascou-Tessonier,
Asma Khaloun
Service d'hépatogastro-entérologie,
hôpital Saint-Joseph (Marseille)*

Depuis deux décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans le traitement de l'hépatite C. La réponse virologique soutenue (RVS), témoin de la guérison de l'hépatite C est passée de 8 à 12 % dans le début des années 90 sous interféron seul, à plus de 50 % dix ans plus tard sous interféron pégylé et ribavirine.

Ces progrès thérapeutiques sont liés, d'une part, à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'interféron et de la ribavirine et d'autre part, à une utilisation plus optimale de ces molécules liée notamment à une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse (génotype, charge virale, fibrose, poids...), à une meilleure utilisation des outils virologiques dans la prise en charge thérapeutique, à une meilleure gestion des effets secondaires des traitements, et enfin à une prise en charge plus active des populations les plus difficiles à traiter (patients atteints de cirrhose, coinfection VIH-VHC, patients transplantés...). Un nouveau progrès vient d'être

réalisé avec la publication des résultats des études américaines et européennes de phase 2b du télaprévir (inhibiteur de protéase spécifique du VHC) en association avec la bithérapie pégylée qui permet chez les patients de génotype 1 d'atteindre une réponse virologique soutenue chez près de 70 % des patients^{1,2}. Les futurs traitements de l'hépatite C appartiennent à quatre grandes catégories que sont les nouveaux interférons, les alternatives à la ribavirine, les inhibiteurs spécifiques du VHC et les traitements immunomodulateurs.

Nouveaux interférons : des pistes à suivre

Le développement des nouveaux interférons a pour objectif de disposer d'interférons ayant une meilleure efficacité antivirale et immunomodulatrice ainsi que de meilleurs profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec, si possible, moins d'effets secondaires. L'albinterféron (Human Genome Sciences) est actuellement en passe d'obtenir une AMM. Administré de façon bimensuelle

1 - McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al., « Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection », *N Engl J Med*, 2009, 360, 1827-38

2 - Hezode C, Forestier N, Dusheiko G et al., « Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection », *N Engl J Med*, 2009, 360, 1839-50

en association avec la ribavirine, il permet d'obtenir une diminution plus rapide et plus intense de la virémie par rapport à la bithérapie standard dans les études de phases 2b avec une meilleure qualité de vie. La réponse virologique soutenue à la dose de 900 µg tous les 15 jours est comparable à celle de la bithérapie pégylée dans les études de phase 3, quel que soit le génotype^{3,4}. Parmi les autres interférons en développement, l'interféron lambda semble prometteur dans les études de phase 1.

Alternatives à la ribavirine : un choix limité

Les alternatives à la ribavirine sont actuellement limitées à la taribavirine, une prodrogue de la ribavirine qui permet d'obtenir, avec une dose adaptée au poids, une efficacité comparable à la ribavirine avec des effets secondaires moindres, notamment en termes d'anémie⁵. Les résultats des trithérapies avec les antiprotéases ou les antipolymérasés montrent le besoin d'utiliser de la ribavirine en association avec l'interféron pégylé pour maintenir une réponse virologique soutenue importante, mais aussi que ces associations augmentent de façon significative le risque d'anémie. Dans cette situation, la taribavirine peut être intéressante.

Inhibiteurs spécifiques du VHC : une avancée majeure

Les inhibiteurs spécifiques du VHC représentent une avancée majeure dans le traitement de l'hépatite C. Théoriquement, toutes les étapes du cycle du virus C sont des cibles potentielles pour ces nouvelles molécules. À ce jour, les principales cibles sont les protéines NS3/4 qui possèdent une activité protéase et hélicase, la protéine NS5B ARN polymérase ADN dépendante, qui catalyse la réplication du VHC, et le site interne d'entrée ribosomale (IRES), la structure qui déclenche la translation des polyprotéines du VHC.

Les inhibiteurs de l'IRES ont pour l'instant donné des résultats décevants. Par contre, les inhibiteurs de protéase ont permis une avancée majeure chez les patients de génotype 1 avec une amélioration de la RVS de près de 20 %

chez les patients naïfs avec une trithérapie de 3 mois et une bithérapie de 3 mois pour le téléprévir et de plus de 30 % avec une trithérapie de 48 semaines pour le bocéprévir dans les études de phase 2. La tolérance de ces associations est proche de celle observée avec la bithérapie pégylée, seule l'anémie semblant plus fréquente pour les deux antiprotéases actuellement en phase 3 ainsi que les troubles cutanés à type de rash pour le téléprévir. Cependant, les études d'interactions médicamenteuses entre ces molécules et les autres traitements utilisant les mêmes voies métaboliques restent à être menées dans les études de phase 4.

Par ailleurs, l'administration pluriquotidienne, à des horaires fixes, de ces traitements oraux constitue aussi un handicap que l'on peut espérer temporaire, car une étude de phase 1 montre que l'administration d'une nouvelle antiprotéase NS3 en association avec le ritonavir permet l'utilisation d'une dose unique quotidienne plus faible d'antiprotéase avec une efficacité identique à celle de l'administration pluriquotidienne à court terme. Chez les patients non répondeurs de génotype 1, une trithérapie de trois mois avec le téléprévir suivi d'une bithérapie pégylée de trois mois permet d'obtenir une RVS chez près de 40 % chez les patients non répondeurs et plus de 70 % chez les patients rechuteurs.

Le principal problème que pose l'utilisation de ces molécules en monothérapie est l'émergence rapide, en quelques jours, de résistances qui sont croisées entre les différentes antiprotéases mais qui ne sont heureusement pas croisées avec celles induites de façon plus retardées par les antipolymérasés. Ceci nécessite d'utiliser ces molécules en association avec une bithérapie pégylée à pleine dose, car l'utilisation de doses réduites d'interféron ou l'utilisation d'une bithérapie interféron pégylée et antiprotéase sans ribavirine est associée à une moindre RVS et à un taux plus élevé de mutations de résistance.

Enfin, le téléprévir montre une efficacité chez les patients de génotype 2 mais pas chez les patients de génotype 3 et 4. Par ailleurs cinq autres antiprotéases poursuivent leur développement en phase 2.

3 - Zeuzem S, Sulkowski M, Lawitz E et al., « Efficacy and safety of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients » (abstract), *J Hepatol*, 2009, 50 suppl 1, S377

4 - Nelson D, Benhamou Y, Chuang WL et al., « Efficacy and safety results of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in interferon-alfa treatment-naïve patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C » (abstract), *J Hepatol*, 2009, 50 suppl 1, S378

5 - Poordad F, Lawitz E, Pozza R et al., « Efficacy and safety of weight-based regimens of taribavirin or ribavirin with peginterferon alfa-2b at 12 weeks after treatment in naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C » (abstract), *J Hepatol*, 2009, 50 suppl 1, S8

Inhibiteurs de la polymérase : des pistes intéressantes

Les inhibiteurs de la polymérase NS5b ont un développement plus difficile. Actuellement, seul un inhibiteur nucléosidique de la polymérase poursuit son développement en phase 2b. En revanche, dix inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase poursuivent leur développement, soit en phase 1 ou en phase 2a. Ces inhibiteurs de la polymérase permettent aussi d'obtenir une amélioration significative de la RVS. Compte tenu de l'émergence précoce de mutations de résistances, ces molécules doivent être associées à la bithérapie pégylée.

Les premières études d'association de ces inhibiteurs spécifiques sont en cours. Une étude présentée récemment à L'EASL montre que l'association d'une antiprotéase (R7277) et d'une antipolymérase (R7128) permet d'obtenir en 15 jours un ARN VHC non quantifiable chez 63 % des patients et un ARN VHC indétectable chez 25 % des patients ⁶. Ces résultats sont très encourageants, mais ils ne permettent pas de conclure à l'utilisation possible de ces combinaisons sans association avec la bithérapie pégylée.

Deux autres approches dans les inhibiteurs spécifiques sont intéressantes. Ce sont d'une part l'utilisation des inhibiteurs de la cyclophiline, qui ont montré avec le DEBIO-025 une activité antivirale dans les études *in vitro* et *in vivo* contre le VIH et le VHC, et d'autre part les inhibiteurs de la morphogénèse du VHC avec les sucres-aminés, qui inhibent la sécrétion des virions et diminuent l'infectiosité des particules virales néoformées dans les modèles *in vitro*. L'intérêt de ces molécules est l'absence d'émergence de virus résistant *in vitro*. Une étude de phase 2a avec le celgosivir (Migenix) en association avec

une bithérapie pégylée montre une réponse virologique précoce à 12 semaines supérieure à la bithérapie pégylée chez des patients de génotype 1 non répondeurs. Enfin, deux inhibiteurs d'entrée sont actuellement en phase 1, laissant entrevoir d'autres modes d'action.

Traitements immunomodulateurs : à plus long terme ?

Les traitements immunomodulateurs sont pour l'instant décevants. Cependant, les études de phases 1 avec le vaccin thérapeutique donnent des résultats encourageants.

Ainsi les avancées dans le traitement de l'hépatite C permettent d'espérer à court terme, avec l'association d'un inhibiteur spécifique du VHC à la bithérapie pégylée, une augmentation de la RVS de plus de 20 % chez les patients de génotype 1. À moyen terme, l'association de plusieurs inhibiteurs spécifiques sans résistances croisées avec une bithérapie pégylée devrait encore augmenter la RVS, et, à plus long terme, il est possible d'envisager que des associations multiples de plusieurs inhibiteurs spécifiques sans résistances croisées associées à des traitements immunomodulateurs permettent de se passer de l'utilisation de la bithérapie pégylée. - Marc Bourlière, Géraldine Gascou-Tessonier, Asma Khaloun

6 - Gane EJ, Roberts SK, Stedma C et al., « First-in man demonstration of potent antiviral activity with a nucleoside polymerase (R7128) and protease (R7227/ITMN-191) inhibitor combination in HCV: safety pharmacokinetics and virologic results from inform1 » (abstract), J Hepatol, 2009, 50 suppl 1, S380



Tout sur les tests de dépistage rapide

35

Constance Delaunay et François Simon
Service de microbiologie, CHU Saint Louis
(Paris)

Les tests de dépistage rapide (TDR) pour le diagnostic d'infection VIH connaissent un regain d'intérêt auprès des professionnels et des associations.

Cet intérêt est grandement lié aux recommandations américaines de 2006 pour de nouvelles stratégies de dépistage et par la permanence d'un retard au diagnostic dans notre pays^{1,2}. Le recours aux TDR est souvent avancé comme une solution sinon pour mieux dépister, du moins pour le faire plus souvent chez ceux qui n'ont pas accès aux structures de soins ni aux dispositifs de prévention.

Ces tests, utilisés par les laboratoires depuis plus de 15 ans pour les plus anciens, ne représentent pas par eux-mêmes une nouveauté. Leur diffusion est considérable dans les pays en développement, et leur utilisation « hors les murs » en dehors des laboratoires d'analyses médicales accrédités soulève des questions sur leur réalisation pratique et leur fiabilité en termes de sensibilité et de spécificité.

TDR, de quoi parle-t-on ?

Sous le terme de TDR se résume souvent l'idée d'un test de diagnostic du VIH se présentant sous forme de « savonnette », à l'instar des tests de grossesse, facile d'utilisation. Mais la définition est plus complexe. En effet, la rapidité n'est pas l'apanage de ces TDR, les techniques utilisées dans les laboratoires étant maintenant souvent plus rapides dans leur exécution. Le fait d'être unitaire n'est pas non plus

un critère, les automates actuels permettant un traitement unitaire des échantillons. Une définition claire du TDR est maintenant reconnue au niveau européen comme : « *L'ensemble des dispositifs diagnostiques médicaux utilisables de façon unitaire ou en petite série permettant de donner un résultat rapide et qui ne nécessite pas de procédure automatisée.* »

Les procédures du dépistage VIH en 2009 en France

Le dépistage de l'infection par le VIH est réalisé exclusivement par des laboratoires agréés, publics ou privés, dans le cadre réglementaire d'exécution des analyses biologiques. On note :

- le très grand maillage de près de 5 000 laboratoires d'analyses médicales, dont environ la moitié réalise ce dépistage au sein de leur structure, qui dispose généralement d'horaires d'ouvertures importants,
- un rendu des résultats sous des délais brefs, parfois en moins de 12 heures,
- la prise en charge financière totale de la réalisation des tests s'il existe une prescription médicale.

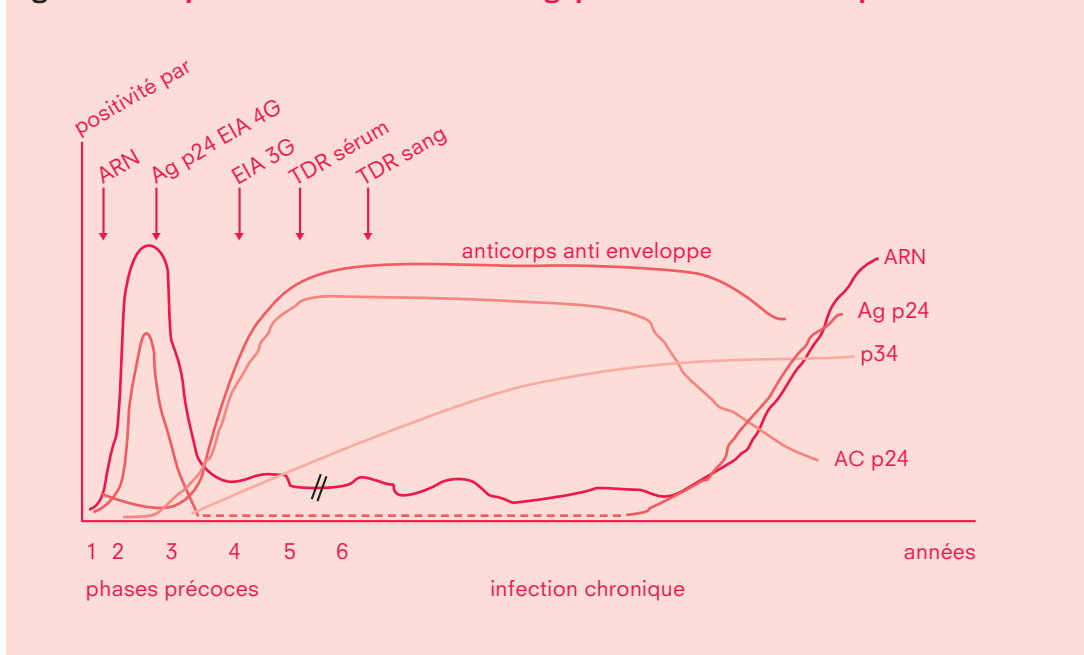
Le dépistage de l'infection par le VIH est actuellement réalisé conformément à l'arrêté du 28 avril 2003 :

- avec deux réactifs mixtes (VIH-1 et 2) dont au moins un avec un test ELISA (ceci afin d'exclure la possibilité d'utiliser 2 TDR).
- exclusivement sur sérum ou sur plasma.

1 - Everett DB et al., « Suitability of simple HIV rapid tests in clinical trials in community-based clinic settings », *J Clin Microbiol*, 2009

2 - Conseil national du sida, « Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France », suivi de recommandations, adopté lors de la séance plénière du 16 novembre 2006 sur proposition de la commission « Dépistage »

Figure 1. Marqueurs moléculaires et sérologiques lors de l'infection par VIH-1



Les dernières recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) en attente d'application obligeront à utiliser un test dit de 4^e génération détectant dans le sérum (ou le plasma) des patients les anticorps anti-VIH et l'antigène p24 afin de couvrir les différentes phases de l'infection (figure 1). L'utilisation de deux tests pour le dépistage ne sera plus obligatoire.

Cinétique d'apparition des marqueurs de l'infection par VIH

Ce dépistage est influencé par les stades de l'infection et par la diversité des souches VIH. La primo-infection est un événement bref dans le temps, survenant deux à trois semaines après la contamination sous forme d'un syndrome pseudo-grippal voire de manifestations plus sévères. Pendant cette primo-infection vont apparaître dans un ordre précis les différents marqueurs de l'infection par VIH résumés en figure 1. Les anticorps dirigés contre les protéines internes p24 du VIH sont les premiers à apparaître, parallèlement à la baisse de l'antigène p24. Les anticorps anti-enveloppe du VIH apparaissent ensuite. Ces anticorps sont de faible avidité et affinité vis-à-vis des antigènes VIH. Les derniers anticorps à apparaître sont ceux dirigés contre les enzymes du virus comme la transcriptase inverse p68 et l'endo-

nucléase p34 (figure 1). Le Western Blot devra attendre parfois jusqu'à six mois pour être pleinement réactif sur l'ensemble des protéines virales.

La séroconversion complète est donc un phénomène qui s'étale dans le temps et se complète en termes virologiques sur une période qui peut être longue et au-delà de laquelle la production des anticorps par les lymphocytes peut être considérée comme stabilisée avec des constantes d'avidité et d'affinité satisfaisantes. Le patient entre alors en phase chronique et les marqueurs sérologiques ne varieront guère jusqu'à l'apparition de l'immunodépression. On assistera alors à une baisse progressive des anticorps vis-à-vis des protéines internes du virus, mais, tout au long de sa vie, le patient gardera au moins des anticorps dirigés contre les glycoprotéines de l'enveloppe VIH (figure 1). La diversité des souches VIH en France et le dépistage

Les VIH sont des virus extrêmement variables, et classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2. Il y a trois groupes de VIH-1 : le groupe M (Majeur), le plus fréquent, et les rares groupes O (Outlier) et N (Non-M Non-O).

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du sida : à ce jour, neuf sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 40 formes recombinantes entre ces

sous-types. Parmi les sous-types du VIH-1 groupe M, le sous-type B est à l'origine de l'épidémie dans les pays industrialisés. Par opposition, les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B. Ces VIH-1 sous-types non-B sont à l'origine de plus de 90 % de la pandémie, notamment sur le continent africain³; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe, particulièrement leurs formes recombinantes⁴.

Cette diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques⁵⁻⁷. En effet, l'ensemble des trousses de dépistage sont produites sur la base des séquences du sous-type B. Aussi, lors d'une infection par un sous-type non B, lesquelles représentent près de 50 % des nouvelles infections en France, les anticorps produits sont moins bien reconnus, particulièrement lors des phases précoces de l'infection, lorsque l'affinité des anticorps est la plus faible⁷. De même, il peut exister des difficultés de reconnaissance des variants en particulier pour les infections à VIH-2 et les infections à VIH-1 groupe O^{8,9}.

Les tests ELISA et les TDR pour le dépistage du VIH

Principe des tests ELISA

Le test ELISA (EIA) est d'utilisation obligatoire en France pour le dépistage et ce, exclusivement sur du sérum ou du plasma. Le principe est toujours le même, quel que soit le fabricant : sur le test sont préalablement fixés des antigènes de synthèse qui sont la réplique des antigènes naturels des enveloppes et des protéines internes des VIH-1 et VIH-2. En cas de présence d'anticorps dans le sérum du patient, ceux-ci iront se fixer sur l'antigène du test, et la liaison antigène-anticorps sera révélée par différentes techniques enzymatiques. Les tests dits de 4^e génération détectent à la fois les antigènes P24 et les anticorps grâce à des anticorps anti-P24 du test qui trappent les particules d'antigènes P24 éventuellement présentes dans le sérum du patient. La détection simultanée des anticorps anti-VIH et de l'antigène P24 du VIH-1 permet de réduire la fenêtre de séroconversion (figure 1; phases de 1 à 3).

Actuellement, ces techniques sont automatisées, et en 2008, en France, 80 % des 5 millions

de dépistage VIH ont été réalisés sous ce format EIA 4^e génération¹⁰. Le temps de réalisation d'une réaction dite ELISA varie d'une vingtaine de minutes à quelques heures. Ces tests rivalisent de sensibilité avec les tests de détection de l'ARN du virus dans le plasma lors de la primo-infection. En octobre 2008, la HAS a recommandé la suppression du double test, jugé redondant, au profit d'un seul test mais de 4^e génération¹⁰.

Ces tests ELISA ont également été adaptés à la détection des variants rares comme les VIH-1 du groupe O et ils sont les étalons de la sensibilité de la qualité du dépistage VIH. Si ces tests de 4^e génération sont très utilisés dans l'UE, et par près de 80 % des laboratoires de biologie médicale en France, ils ne disposent pas encore du marquage FDA. Les laboratoires américains utilisent le plus souvent les tests d'ancienne génération détectant uniquement les anticorps du virus, moins sensibles. Cette différence entre générations de tests peut expliquer certaines divergences lors des évaluations comparatives entre les deux continents.

Principes des tests unitaires rapides

Les TDR sont basés sur la présence d'antigènes de synthèse correspondant exclusivement aux antigènes d'enveloppe des VIH-1 et VIH-2. Ces tests se basent en général sur le principe de l'immuno-chromatographie ou de la filtration sur membrane : le sérum déposé sur le support va soit migrer par capillarité en entraînant avec lui des réactifs déjà présents sur TDR soit rencontrer les antigènes déposés sur la membrane lorsque le sérum est filtré par cette membrane (figure 2). Ces tests disposent également d'un contrôle de réaction, c'est-à-dire d'un « antigène neutre non VIH » qui lie les antiglobulines non VIH toujours présentes dans le sérum d'un patient. Lors de la migration ou lors de la filtration, les anticorps anti-VIH du sérum – si présents – se lieront aux antigènes VIH spécifiques et les anticorps non VIH se lieront au contrôle interne non spécifique du test. Ces réactions sont révélées au bout d'un temps allant de quelques minutes à 30 minutes par une réaction colorimétrique. La positivité du contrôle interne est indispensable pour valider les réactions du test. Un TDR rapide positif aura donc au moins deux « spots » ou deux

3 - Human immunodeficiency virus type 1 subtype distribution in the worldwide epidemic : pathogenetic and therapeutic implications. Buonaguro L, Tornesello ML, Buonaguro FM. J Virol. 2007 Oct;81(19):10209-19. Epub 2007 Jul 18. Review. No abstract available.

4 - Tee KK et al., « Estimating the date of origin of an HIV-1 circulating recombinant form », Virology, 2009, 38, 1, 229-34

5 - Butler IF et al., « HIV genetic diversity : biological and public health consequences », Curr HIV Res, 2007, 5, 1, 23-45

6 - Barin F et al., « Genetic diversity of viruses. Consequences for screening and prevention », Transfus Clin Biol, 2000, 7, 5, 472-8

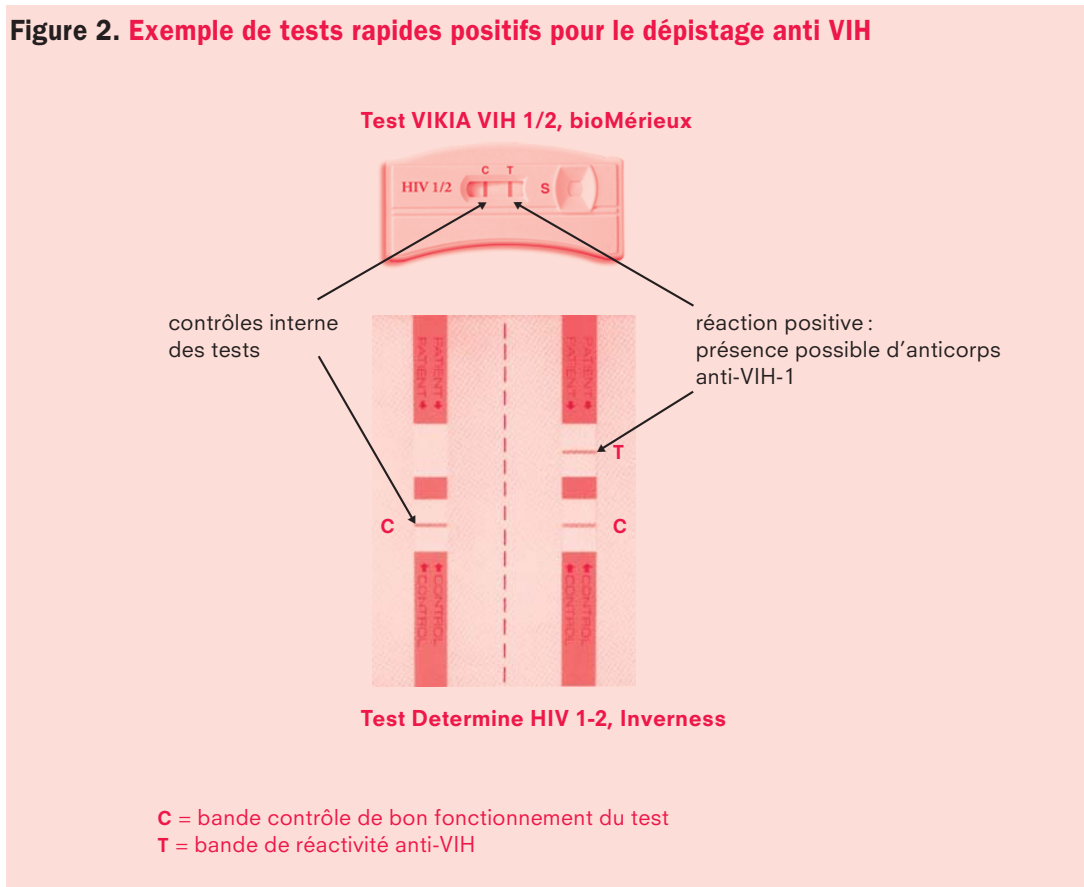
7 - Apetrei C et al., « Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non-subtype B seroconversions », AIDS, 1996, 10, 14, F57-60

8 - Makuwa M et al., « Reliability of rapid diagnostic tests for HIV variant infection », J Virol Methods, 2002, 103, 2, 183-90

9 - Plantier JC et al., « Plasma RNA quantification and HIV-1 divergent strains », J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 33, 1, 1-7

10 - Groupe de travail de la HAS, « Dépistage de l'infection par le VIH en France - Modalités de réalisation des tests de dépistage », octobre 2008, www.has-sante.fr

Figure 2. Exemple de tests rapides positifs pour le dépistage anti VIH



bandes de réactivité, une correspondante au contrôle interne signant que la réaction est possible avec le prélèvement du patient, et en cas de positivité une bande ou un spot correspondant à la liaison spécifique aux antigènes VIH (figure 2). En cas de négativité, seule la bande contrôle du test doit apparaître.

Ces tests rapides ont connu des améliorations de principe depuis ces dernières années avec la récente apparition d'un test rapide dit de 4^e génération présenté comme capable de détecter à la fois les antigènes et P24 présents éventuellement dans le sérum et les anticorps anti-VIH.

Les TDR, une position commerciale originale

La particularité des tests de dépistage rapide est d'être commercialisés par des industriels différents – à l'exception de BioMérieux – de ceux qui commercialisent les tests ELISA classiques. En France, les tests sont commercialisés par des distributeurs commerciaux et des mandataires représentant le fabricant qui peuvent être différents. Selon le droit européen, un dispositif médical de diagnostic *in vitro* non fabriqué

sur le territoire européen doit disposer d'un mandataire, responsable administratif de commercialisation sur le territoire de l'Union européenne (UE). Le circuit de distribution est assuré par une ou plusieurs sociétés distributrices, en liaison avec le fabricant, mais rarement avec le mandataire. Cette situation administrative complexe fait qu'un test fabriqué en Inde ou en Chine disposera d'un mandataire, par exemple au Royaume-Uni, et de distributeurs différents dans chacun des pays de l'UE. Ainsi, des tests identiques d'un même fabricant sont commercialisés sous des appellations différentes. Par exemple, les tests « Retroscreen HIV » et « Immunoflow HIV1-HIV2 » fabriqués en Inde sont absolument identiques entre eux. Ces tests ont un mandataire belge pour le premier et un « fabricant » du Royaume-Uni pour le second, et sont distribués en France par deux sociétés différentes. Cette situation n'entraîne pas une grande clarté de traçabilité pour les utilisateurs. Les enjeux économiques sont majeurs, et il importe à tous ceux qui utilisent – ou qui vont utiliser – ces tests rapides de connaître les limites à la fois techniques de sensibilité mais

également de traçabilité dans leur commercialisation.

Par l'encadrement réglementaire des réactifs mis sur le marché du territoire de l'UE (directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*), les réactifs de diagnostic doivent être marqués CE par le fabricant ou son mandataire européen pour être mis sur le marché du territoire de l'UE. Ainsi, la mise sur le marché d'un réactif est sous la responsabilité exclusive du fabricant ou de son mandataire.

Pour les paramètres « sensibles », comme les réactifs de dépistage de l'infection par le VIH, le certificat de marquage CE ne peut être apposé par l'industriel qu'après émission d'un certificat de conformité délivré par un organisme tiers indépendant, appelé organisme notifié. Ce sont des structures, généralement de droit privé, désignées et inspectées régulièrement par les autorités compétentes de l'Union européenne. Pour ces paramètres, il existe un référentiel appelé « spécification technique commune » (STC), que doit remplir le fabricant avant de soumettre son dossier de marquage CE à l'organisme notifié. La place jouée par le fabricant va donc être centrale dans le marquage CE et dans les données scientifiques qu'il fournira à l'organisme examinateur pour répondre aux STC. Afin de mieux encadrer la mise sur le marché de ces réactifs, les STC ont été révisées en 2009. Des critères plus précis ont été fixés pour les tests de dépistage de l'infection par le VIH, notamment pour l'évaluation de performances des réactifs durant la phase de séroconversion.

L'utilisation des TDR sur matrice sang total et salive

On entend par matrice la nature du prélèvement sur lequel va être réalisé le test : sérum, plasma, sang total, salive, urines... Dans l'ensemble des pays développés, les réactions de dépistage des anticorps, qu'ils soient VIH ou autres, s'effectuent exclusivement sur le sérum et sur le plasma. Mais l'obtention de sérum de plasma nécessite des manipulations de laboratoire avec une centrifugation généralement de 15 minutes et du matériel spécifique. Enfin, la réglementation française oblige de conserver congelé le sérum pen-

dant au moins un an afin de pouvoir tester à nouveau l'échantillon en cas de problème.

L'utilisation du sang total a été avancée pour éviter l'utilisation de centrifugeuse et de matériel de laboratoire. Mais l'hémolyse des globules rouges gêne la réaction de liaison anticorps-antigène. De plus, les globules rouges, soit à peu près 50 % du volume du sang total, diminuent d'autant la sensibilité des tests, et 1 ml de sang total présente 50 % d'anticorps en moins qu'1 ml de plasma. Ces paramètres d'hémolyse et de différence de quantité vont surtout jouer dans les situations où les anticorps sont justement peu abondants et disposent d'une faible avidité de liaisons aux antigènes.

Dans la salive – ou plus exactement dans le liquide cravculaire sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et des lèvres où se fait le prélèvement –, le taux d'anticorps est 100 à 1 000 fois inférieur à celui du plasma¹¹. Ces données de base sont à prendre en considération pour toute réflexion stratégique concernant l'utilisation des tests rapides lors des phases précoces de l'infection.

Inversement, les quantités d'anticorps lors de la phase chronique VIH sont extrêmement importantes. Il existe donc une certaine plasticité d'utilisation qui autorise les tests rapides surtout si l'on travaille directement avec du sérum voire avec du sang total avec de bonnes performances lors des phases chroniques de l'infection.

Les limites à l'utilisation des TDR sur matrice sang total ou salive

L'utilisation des TDR sur sang total ou sur salive est limitée par le manque de sensibilité de par la nature même des antigènes utilisés, de par l'hémolyse du sang, de par la dilution entraînée par la présence des globules rouges lors des prélèvements capillaires au bout du doigt ou par la très faible quantité d'anticorps naturellement présents dans les liquides cravculaires, et de par la liaison des anticorps sur les antigènes de synthèse en température ambiante et non à 37 °C comme les tests EIA. Enfin, le temps de réaction raccourci diminue encore leur sensibilité et risque de donner des réponses faussement négatives, faussement rassurantes

11 - Bigot A et al., « Détection des anticorps anti-VIH dans la salive : étude préliminaire », *Médecine d'Afrique Noire*, 1994, 4, 11-14

Tableau 1. Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage pour le VIH

Tests rapides	Tests ELISA 4 ^e génération
<ul style="list-style-type: none"> - facilité d'emploi - stockage à température ambiante - réalisable en tout lieu, tout endroit - résultats satisfaisants en termes de sensibilité et de spécificité lors de la phase chronique de l'infection 	<ul style="list-style-type: none"> - grande sensibilité y compris en primo-infection - excellente spécificité - facilement évaluable sur les panels congelés - automatisables à haut débit - réalisés à 37 °C - prix avantageux - traçabilité et enregistrement informatique des résultats
<ul style="list-style-type: none"> - manque de sensibilité dans les phases précoces de l'infection - manque de traçabilité, les résultats ne pouvant être enregistrés - subjectivité de lecture - problème d'élimination des déchets infectieux si utilisés en dehors des circuits de soins habituels - prix généralement élevé 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessité de chaînes de froid, d'électricité et de structures minimales de laboratoire

40

avec des conséquences majeures en termes de contamination des partenaires.

C'est pendant la période d'infection récente que ce manque de sensibilité va se manifester car, en plus des limites techniques, la faible quantité d'anticorps et leur faible affinité vont potentialiser ce manque de sensibilité des tests. Il convient donc d'éviter leur emploi en cas de suspicion de primo-infection, période la plus hautement contagieuse. Le test une fois utilisé ne peut pas être conservé, et il existe donc une absence de traçabilité quant à sa réalisation, sa validation et son interprétation.

Enfin, lors d'utilisation « hors les murs » des laboratoires ou des structures de santé habilitées se posent aussi l'importante question de la gestion de déchets biologiques potentiellement contaminants.

La question de la prise en charge financière est également à envisager en utilisations hors protocole, sachant que les prix s'échelonnent de 2 à 8-10 euros environ par test selon que l'on s'adresse à du sang total ou à de la salive respectivement. Les TDR ne sont remboursés ni par la CPAM ni par les mutuelles, hors du cadre du dépistage réalisé par les laboratoires selon la réglementation française (tableau 1).

Enfin et surtout, il existe à ce jour peu d'études indépendantes permettant de valider ces TDR marqués CE sur les matrices sang total et particulièrement lors des primo-infections. Les

études aux États-Unis concernent des tests non marqués CE à l'exclusion d'Oraquick sang total et salive. Ses performances ont été comparées à celles de tests ELISA de 3^e et non de 4^e génération, et pour la majorité des cas à des patients infectés par des souches VIH-1 du sous-type B. Lors d'une étude interprétable selon nos critères européens, réalisée en comparant Oraquick *versus* la détection par acide nucléique – comparable aux tests de 4^e génération –, la sensibilité du TDR était selon Steckler de 80 % sur une population de MSM à forte incidence VIH, donc loin des performances annoncées par les fabricants ¹². Enfin, de fort taux de faux positifs sur salive étaient également signalés dès 2008 par les CDC ¹³.

Si l'évaluation de ces TDR sur sérum congelé est possible grâce aux échantillons prélevés pendant les primo-infections et gardés congelés par les laboratoires, il est très difficile d'évaluer la sensibilité des TDR sur les matrices sang total et salive lors des primo-infections. Les systèmes artificiels de ré-enrichissement du sérum ou du plasma avec des globules rouges hétérologues ont été proposés, mais restent insuffisants pour apprécier la pertinence de l'utilisation du sang total lors des phases précoces de l'infection. Aucun des TDR CE proposés actuellement pour dépistage par sang total et/ou salive n'a été évalué de façon correcte sur ces matrices en primo-infection, et les études pré-

¹² - Steckler et al., CROI 2009, Montréal, abstract 990

¹³ - Centers for Disease Control and Prevention (Branson B), « False-positive oral fluid rapid HIV tests, New York City, 2005-2008 », MMWR, 2008, 57, 24, 660-65

sentées par les fabricants correspondent à des patients en phase chronique. Une telle étude est en cours au CHU Saint-Louis, dans le service du Pr Jean-Michel Molina, et devrait permettre d'évaluer les performances sur sang total et salive des TDR marqués CE dans une pratique courante. Cette étude permettra en outre d'évaluer la réactivité de ces TDR face à la diversité des souches VIH circulant en France.

La validation de la qualité des TDR reste possible sur sérum ou plasma

En utilisant les panels congelés de sérum et des panels de séroconversion commercialisés aux États-Unis, il est possible de comparer les TDR sur sérum *versus* les tests EIA de 4^e génération. Ainsi nous avons évalué, avec l'Afssaps, les TDR marqués CE et disponibles en France en 2008 en termes de sensibilité sur :

- un panel d'échantillons natifs sériques de 100 sérums positifs par tests EIA de 3^e génération et par Western Blot, se décomposant en 50 sérums VIH-1 du sous-type B, 43 VIH-1 des sous-types non B, 2 VIH-1 du groupe O et 5 VIH-2 ;
- trois panels commerciaux de séroconversion avec quatre échantillons en per séroconversion (WB négatif ou indéterminé) et 11 échantillons en séroconversion (WB réactif (Env gp160 ± Gag)).

Une interprétation objective des réactivités par double lecture a été rendue possible par l'inclusion de 50 échantillons sériques de patients négatifs en EIA 4^e génération. L'ensemble des échantillons VIH négatifs ont bien été rendus négatifs sauf par le test Determine, positif de façon répétable pour un échantillon. Aucun sérum VIH-1 de sous-type B n'a donné de résultat faussement négatif. Par contre, le sérum d'un patient infecté par VIH-1 sous-type A est négatif pour trois des huit réactifs. Par Western Blot, cet échantillon est pleinement réactif. Les deux échantillons VIH-1 groupe O sont négatifs avec un des réactifs. Les sérums VIH-2 ont tous été détectés, mais il existe une très forte réaction croisée VIH-1/VIH-2 pour les trois réactifs permettant de différencier le type de l'infection. Concernant les panels commerciaux de séroconversion, aucun des TDR n'a réussi à détecter l'ensemble des échantillons de per-séro-

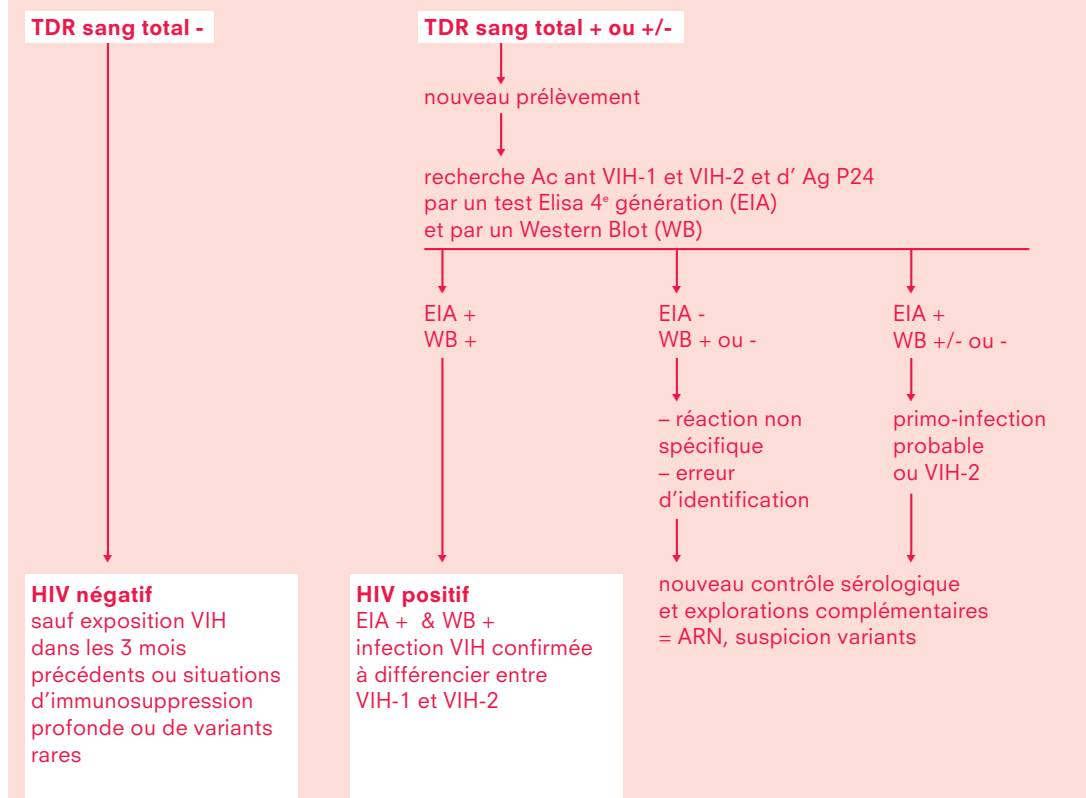
conversion, et seuls cinq des huit tests ont donné des résultats positifs pour l'ensemble des échantillons de séroconversion. Le taux de reconnaissance global (per-séroconversion et séroconversion) sur les trois panels de tests commerciaux de séroconversion est variable, de 67 % à 87 %.

La place des TDR dans les stratégies du dépistage en France

Les recommandations des CDC 2006 pour le « opt-out testing » aux États-Unis permettent de proposer le dépistage à toute personne ne s'y opposant pas. L'indication de dépistage se pose pour toutes les personnes âgées de 13 à 64 ans, quels que soient les facteurs de risques lors de leur fréquentation dans les unités de santé pour lesquelles la prévalence de l'infection VIH dépasse 0,1 %, sachant que la prévalence aux États-Unis pour cette tranche d'âge est de 0,5 %. La prévalence VIH est de 0,1 % en moyenne nationale sur le territoire français mais avec une grande disparité en fonction des régions, particulièrement pour l'Ile-de-France et les départements d'Amérique. Les études portant sur la proposition d'un TDR VIH aux patients fréquentant les urgences de l'Ile-de-France viennent de débuter (lire l'encadré page 46) et devraient permettre rapidement de conclure à l'utilité d'implanter en France cette politique.

▀ Il existe en France un retard au diagnostic pour un grand nombre de patients, et probablement plusieurs dizaines de milliers de patients ignorent leur séropositivité. Une autre spécificité est la grande fréquence du test en France et, en 2008, plus de 5 millions de tests auront été réalisés. Il est donc logique, comme le Conseil national du sida en a alerté les autorités dès 2006², de promouvoir le dépistage le plus largement possible – voire si nécessaire par l'utilisation de TDR – pour réduire le nombre de patients séropositifs qui s'ignorent et renforcer la prise en charge thérapeutique avec le bénéfice individuel pour les patients et collectif de diminution de transmission pour la collectivité. Mais il existe souvent une confusion entre cette demande de stratégie élargie de dépistage, d'une part, et l'utilisation des TDR comme solution pour mettre en place ces stratégies.

Figure 3. Algorithme simplifié de dépistage TDR (adultes et enfants de plus de 18 mois)



Le groupe de travail actuel de la HAS souhaite promouvoir le dépistage par une série de recommandations dont l'accès le plus élargi possible pour l'ensemble de la population et un rythme de dépistage plus fréquent des communautés à risque. À côté des CDAG, les laboratoires d'analyses pourraient aussi être plus impliqués. Le groupe de travail de la HAS a proposé un algorithme de dépistage et de confirmation dans le cadre de l'utilisation de TDR sur sang total (figure 3). Ces tests peuvent donner une valeur prédictive négative de 100 % uniquement s'ils sont utilisés plus de trois mois après un risque exposant au VIH. En pratique, ils sont donc réservés au diagnostic pour les patients en phase chronique, particulièrement ceux qui pourraient relever d'un traitement et en retard de diagnostic.

Les perspectives pour les TDR VIH en 2009

Les améliorations techniques des TDR comme par exemple une possible détection de l'antigène p24 est un espoir réel. Les premiers prototypes de TDR « 4^e génération » commencent

à circuler, mais il faut valider leurs performances en situation réelle d'utilisation par des études indépendantes. Les situations sanitaires et sociales de même que les prévalences sont différentes d'un pays à l'autre, et on ne peut pas appliquer les procédures américaines ou autres sans les évaluations préalables qui sont en cours à la fois dans les milieux associatifs et les urgences d'Ile-de-France.

Il ne s'agit ni de rejeter les TDR de façon massive, ni de les accepter de façon passive mais de poser clairement leurs indications et de connaître leurs avantages et leurs limites dans les stratégies du dépistage. Les TDR ont une place « en creux » dans les stratégies de dépistages, celle laissée par les dispositifs de dépistage lorsqu'il n'existe pas d'autre possibilité, c'est-à-dire les urgences et les campagnes hors les murs vers les populations refusant ou n'ayant pas accès au système de soins. - Constance Delaugerre et François Simon

ANRS-COM'TEST : évaluation d'un dépistage communautaire auprès des HSH

43

Voir aussi le site
de Aides dédié
au dépistage
communautaire
depistage.aides.org

Karen Champenois
Faculté de médecine,
LEM CNRS UMR S179 (Lille)
Jean-Marie Le Gall
Méthodologie-innovation-recherche-
évaluation, Aides (Pantin)
Yazdan Yazdanpanah
Service universitaire des maladies infectieuses
et du voyageur, Centre hospitalier (Tourcoing)

L'ANRS et l'association Aides ont mis en œuvre une étude d'intervention consistant à évaluer la faisabilité d'un dépistage communautaire du VIH réalisé par des acteurs associatifs dans des locaux non médicaux avec des tests de dépistage à résultat rapide auprès des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), s'inscrivant dans le cadre des recherches sur les nouvelles stratégies de dépistage et de prévention du VIH.

Le projet ANRS-COM'TEST, dont l'investigateur principal est le professeur Yazdanpanah (CH Tourcoing), est mené en collaboration avec le groupe de travail « dépistage » de l'ANRS – qui a pour objectif de coordonner l'évaluation des différentes stratégies de dépistage du VIH en France – et sollicite la

participation de la communauté gay locale via les associations.

L'étude est en cours, mais nous vous proposons de revenir sur ce qui l'a motivée et en quoi elle consiste.

Des constats épidémiologiques

Des constats épidémiologiques ont motivé la réflexion sur de nouvelles offres de dépistage du VIH en France.

Depuis le début de l'épidémie de VIH/sida, la population homosexuelle masculine est largement touchée par l'infection. Bien que le nombre de nouvelles découvertes d'infection par le VIH tende à diminuer ces dernières années dans la population générale, la proportion de HSH infectés subit une augmentation, atteignant 38 % des nouveaux diagnostics en 2007^{1,2}. Les HSH sont plus touchés par

1 - InVS, « Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France - 10 ans de surveillance, 1996-2005. Synthèse », 2007

2 - Cazein F et al., « Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2007 », BEH, 2008, 45-46, 434-43

l'épidémie que la population hétérosexuelle, pour preuve les chiffres publiés par l'Institut de veille sanitaire pour l'année 2007 : 748 nouveaux diagnostics de VIH pour 100 000 HSH *versus* 5 pour 100 000 hommes hétérosexuels non usagers de drogues par voie intraveineuse². De plus, la recrudescence de la syphilis depuis 2000 et de la lymphogranulomatose vénérienne rectale depuis 2003, appuient la persistance des comportements sexuels à risque parmi les HSH^{3,4}.

Les enquêtes menées auprès de la population gay rapportent des prises de risque sexuel face au VIH fréquentes et nombreuses^{5,6}. Par exemple, lors de l'enquête Presse gay 2004⁵ réalisée via des questionnaires diffusés dans la presse identitaire, les répondants qui pratiquent la fellation déclaraient très peu utiliser le préservatif (7 % avec des partenaires occasionnels et 3 % avec des partenaires stables). De même, 33 % des répondants ont eu au moins une pénétration anale non protégée au cours des 12 derniers mois avec un partenaire occasionnel et 69 % avec un partenaire stable ; 86 % des participants à cette enquête ont eu recours au test VIH au moins une fois dans leur vie ; 72 % se déclaraient séronégatifs. Cependant, 28 % d'entre eux rapportaient des rapports anaux non protégés avec des partenaires occasionnels.

En France, 36 000 personnes seraient infectées par le VIH mais ne connaîtraient pas leur statut sérologique ou ne seraient pas prises en charge médicalement⁷ ; un tiers des personnes diagnostiquées l'ont été à un stade avancé de la maladie⁸. Une identification des cas de VIH, qui plus est précoce, apporterait un bénéfice individuel en limitant la progression clinique de la maladie grâce à une prise en charge médicale efficace et précoce^{9,10}, et un bénéfice collectif en limitant la transmission secondaire et la propagation du virus. En effet, les personnes qui se savent séropositives pour le VIH limiteraient de façon significative leurs comportements à risque de contamination¹¹. De plus, pour les personnes traitées par antirétroviraux, une charge virale basse (< 1 500 copies/mL) réduirait considérablement la transmissibilité du virus^{12,13}. Des études ont également montré qu'une part importante des transmissions du virus serait attribuée aux personnes elles-

mêmes récemment infectées et notamment dans les six premiers mois de l'infection^{14,15}.

En 2007, environ 5 millions de sérologies ont été réalisées en France, ce qui revient, rapportées à la population nationale, à 79 sérologies pour 1 000 habitants². L'offre de dépistage du VIH est développée en France (ville, hôpital, structures de dépistage), mais reste exclusivement médicalisée. Les Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) ont été mises en place depuis le début des années 1990 pour faciliter l'accès à la connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH. Seulement 8 % des sérologies y sont réalisées, et les HSH ne représentent que 18 % des personnes qui y ont recours^{2,16,17}.

Des constats communautaires

Les enquêtes, les entretiens, les groupes de parole, notamment dans le milieu communautaire et associatif, ont relevé une certaine insatisfaction chez une partie des HSH lors de leurs contacts avec le personnel médical participant aux dispositifs de dépistage. De manière générale, il existerait une difficulté, réciproque, à aborder concrètement la question des pratiques et des comportements sexuels lors des entretiens avec les soignants ainsi qu'une incompréhension voire, parfois, un jugement moralisateur sur les recours à un dépistage régulier et répété. La posture des acteurs du dépistage peut induire un frein et conduire certains HSH à limiter leur recours au dépistage et/ou à recourir à un dépistage directement auprès des laboratoires d'analyses médicales de ville sans prescription et sans counseling, susceptible de les laisser seuls devant leur résultat.

Face à ces constats, une évolution des stratégies de dépistage du VIH paraissait nécessaire. Un élargissement de l'offre de dépistage, soutenu par le Conseil national du sida¹⁸, permettrait de faciliter l'accès à la connaissance du statut sérologique en atteignant les personnes qui n'ont pas recours au dépistage ou qui ne sont pas à l'aise avec les structures existantes, de favoriser un dépistage répété et d'intégrer le dépistage dans une stratégie globale de réduction des risques d'exposition du VIH. Cibler les personnes non dépistées, identifier

3 - Bouyssou-Michel A et al., « Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006 », BEH, 2008, 5-6, 39-42

4 - Gallay A et al., « Un nombre de diagnostics de lymphogranulomatose vénérienne rectale encore élevé en 2006 en France ? » BEH, 2008, 5-6, 37-39

5 - InVS, Enquête Presse Gay 2004. Rapport, 2007

6 - Velter A et al., Baromètre Gay 2002. Rapport, InVS, 2005

7 - Costagliola D, « Epidemiology of HIV infection in France and Europe », Rev Med Interne, 2008, 29 Suppl 3, S266-268

8 - Lanoy E et al., « Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France », Antivir Ther, 2007, 12, 89-96

9 - Holmberg SD et al., « The case for earlier treatment of HIV infection », Clin Infect Dis, 2004, 39, 1699-704

10 - Klein D et al., « Review of medical encounters in the 5 years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection », J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 32, 143-52

11 - Marks G et al., « Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs », J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 39, 446-53

12 - Quinn TC et al., « Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group », N Engl J Med, 2000, 342, 921-29

13 - Tovnanabutra S et al., « Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand », *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29, 275-83

14 - Brenner BG et al., « High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection », *J Infect Dis*, 2007, 195, 951-59

15 - Pillay D, Fisher M, « Primary HIV Infection, phylogenetics, and antiretroviral prevention », *J Infect Dis*, 2007, 195, 924-26

16 - Le Vu S, Semaille C, « Dépistage anonyme et gratuit du VIH. Profil des consultants de CDAG en 2004 », *InVS*, 2006

17 - Le Vu S, Semaille C, « Dépistage anonyme et gratuit du VIH en France, 2006 », *BEH*, 2008, 07-08, 49-52

18 - Rozenbaum W et al., « Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France », In. Paris, 2006

19 - Haute Autorité de Santé, « Recommandations - Dépistage de l'infection par le VIH en France - Modalités de réalisations des tests de dépistage », 2008

rapidement les personnes infectées et renforcer les stratégies individuelles de prévention sont les principaux enjeux du dépistage. L'étude COM'TEST s'inscrit dans ce cadre, proposant une stratégie de dépistage du VIH innovante par son caractère communautaire et non médicalisé, et complémentaire de celles qui existent déjà.

Les équipes de prévention associatives en général, et celles de Aides en particulier, en plus de l'accompagnement des personnes séropositives pour le VIH et les hépatites virales, mènent depuis de nombreuses années des actions de prévention de proximité auprès des HSH. Ces interventions ont lieu soit dans les locaux des associations, soit dans des lieux de sociabilité gays, associatifs ou commerciaux, ou encore sur des lieux de rencontre extérieurs. Au cours des interventions, les questions des prises de risque, de l'exposition au VIH, du recours au dépistage et de la connaissance réelle ou supposée du statut sérologique sont abordées. À la suite de ces entretiens, les intervenants associatifs sont amenés à orienter les personnes vers les dispositifs de dépistage existants et à attendre de pouvoir éventuellement les recroiser pour faire un entretien post-test. Ces discontinuités limitent la qualité préventive des actions associatives et « l'adhérence de la personne dans le dispositif de dépistage et de prise en charge ».

Hypothèses et objectifs

Une offre de dépistage portée par une association communautaire assurerait une continuité dans ces interventions en couplant la connaissance renouvelée du statut sérologique avec un véritable entretien de prévention et un accompagnement réalisé par des intervenants reconnus par les HSH et ayant le même vécu des pratiques sexuelles et du recours au dépistage. Elle permettrait également de mieux cibler les HSH qui sont les plus exposés et ainsi de raccourcir le délai entre la dernière prise de risque et le recours au dépistage. Parmi nos hypothèses, une personne qui prend des risques et qui ne souhaite pas subir un counseling inadapté à la pratique d'un dépistage à répétition utiliserait plus facilement ce nouveau dispositif. De plus, cette alternative « hors les

murs » allègerait les barrières psychologiques liées à la démarche de dépistage du VIH.

Une telle offre a été rendue possible par l'accessibilité des tests de dépistage du VIH à résultat rapide ne nécessitant pas de prise de sang à du personnel non médical dans le cadre d'une évaluation structurée¹⁹, et plus précisément ici, d'une recherche biomédicale.

Étudier la faisabilité d'un projet de dépistage communautaire du VIH amène à s'intéresser à deux phénomènes nouveaux qui sont d'une part l'utilisation de tests de dépistage rapide dans un contexte de dépistage de proximité, et d'autre part l'usage de ces tests par des acteurs non médicaux associatifs dans le cadre de leurs activités de prévention auprès des HSH.

Plus concrètement, l'étude ANRS-COM'TEST, s'adressant à des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes âgés d'au moins 18 ans, s'appuie sur plusieurs critères d'évaluation :

- la fréquentation du dispositif de dépistage proposé,
- la faisabilité et l'acceptabilité d'un dépistage dans des locaux associatifs avec des tests à résultats rapides et d'un counseling réalisés par des pairs auprès des HSH participants,
- la faisabilité et l'acceptabilité de ce dépistage auprès des intervenants associatifs qui le mettent en œuvre,
- l'impact de ce dépistage sur les stratégies préventives et sur l'accès à la prise en charge médicale des personnes recevant un test rapide positif.

Le déroulement de l'étude et la mise en œuvre sur le terrain

L'étude ANRS-COM'TEST a débuté à l'automne 2008 par la formation des intervenants communautaires de Aides qui vont pratiquer les dépistages.

Cette formation spécifique, qui se déroule sur trois sessions de deux jours, vient s'ajouter à la formation initiale de tous les intervenants de Aides. Elle vise à compléter les compétences sur les savoirs biomédicaux liés à la transmission du VIH, des hépatites virales et des IST, à développer et harmoniser les pratiques de counseling dans une approche motivationnelle,

46

à acquérir un savoir-faire dans la réalisation des tests de dépistage et enfin à maîtriser le protocole de recherche. Ce processus de formation, novateur dans la mesure où il permet de confier à des intervenants non médicaux une mission jusqu'alors réservée à des soignants, fait l'objet d'une évaluation intégrée à l'étude. À ce jour, 60 volontaires et salariés de Aides ont validé leur formation.

¶ L'offre de dépistage COM'TEST est mise en œuvre progressivement et successivement sur quatre sites : les délégations départementales de Aides à Montpellier (34), à Lille (59), à Bordeaux (33) et à Paris (75). Les premiers dépistages ont été réalisés en novembre 2008, les inclusions se clôtureront fin décembre 2009. En pratique, des permanences réservées à l'activité de dépistage du VIH sont ouvertes sans

rendez-vous, une ou deux fois par semaine selon les sites, en début de soirée ou le samedi.

¶ Suivons le parcours d'un homme qui souhaite être dépisté au cours de l'étude ANRS-COM'TEST. Il est accueilli par un intervenant habilité COM'TEST qui, après avoir vérifié qu'il répond aux critères d'inclusion de l'étude, lui explique le cadre de la recherche, lui remet un document d'information et recueille par écrit son consentement libre et éclairé.

Lors d'un entretien préalable à la réalisation du test, l'intervenant explore avec la personne les pratiques sexuelles, les circonstances d'expositions possibles au VIH et aux IST et les connaissances sur les modes de transmission. Une attention particulière est portée à l'anticipation par la personne qui sera dépistée, d'un résultat possiblement positif.

Les autres recherches menées aux urgences avec les tests rapides

Parallèlement à Com'test, le dépistage par test rapide fait l'objet de plusieurs recherches interventionnelles.

Les services des urgences des hôpitaux sont un lieu où la proposition systématique d'un dépistage du VIH est susceptible d'augmenter le nombre de patients dépistés séropositifs et de diminuer la prise en charge tardive de l'infection par le VIH, en particulier dans une région à forte prévalence telle que l'Île-de-France. Deux projets sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) visent à tester ce type de dépistage rapide dans des services d'urgence. Coordonné par le Pr Anne-Claude Crémieux (Hôpital Raymond-Poincaré, Garches), le premier projet vise à évaluer l'efficacité de ce mode d'intervention pour dépister et diagnostiquer de nouveaux cas d'infection par le VIH parmi les consultants testés, et l'accès effectif aux soins spécialisés. Les caractéristiques de la population acceptant le dépistage seront comparées avec les données de référence en population générale, et celles des

personnes nouvellement diagnostiquées aux nouveaux cas d'infection arrivant dans les services VIH. Prévue pour être réalisée dans une trentaine de services d'urgence franciliens, auprès de 12 000 consultants et sur une période de six semaines, cette étude a débuté le 5 mai dernier.

Coordonnée par le Pr Enrique Casalino (Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris), la seconde étude présente des modalités de réalisation similaires, avec la mise en place d'un dépistage systématiquement proposé dans six services d'urgence de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Son objectif principal est complémentaire de celui du premier projet. Il consiste en effet à évaluer en premier lieu la faisabilité d'une telle approche de dépistage et son retentissement sur le fonctionnement des services d'urgence. D'une durée de douze mois, cette étude prévoit de réaliser un dépistage auprès de 30 000 à 50 000 consultants. Elle devrait commencer à l'automne 2009. - **Christophe Martet**

Le test (VIKIA HIV, fabriqué et distribué par BioMérieux) est ensuite réalisé à partir d'un échantillon de sang capillaire (75 mm³) recueilli au bout du doigt. Le test est lu après trente minutes, en l'absence de la personne dépistée. Le résultat écrit est remis au cours du deuxième entretien dans lequel est abordée la signification biologique du résultat (fenêtre de séroconversion pour les tests négatifs, nécessité d'une procédure de confirmation pour les tests positifs) et son impact dans la vie de la personne dépistée. Si le résultat est négatif, l'intervenant évoque avec la personne les stratégies possibles de réduction des risques d'exposition au VIH et les ressources qu'elle peut mobiliser pour les mettre en place. Si le résultat est positif, l'intervenant propose de l'accompagner pour confirmer le résultat dans le système de dépistage classique puis, le cas échéant, pour une prise en charge médicale dans le système de soins. Les partenariats établis en amont de l'étude avec les CDAG et les services hospitaliers spécialisés de chaque site permettent une orientation et un accès facilités vers des dépistages complémentaires des IST et des hépatites ou vers le soin.

L'ensemble du parcours de dépistage dure environ 90 minutes. Ce temps est contraint par le protocole de recherche imposant de remplir des questionnaires avant et après le dépistage. Les personnes participant à l'étude se voient proposer un entretien téléphonique par un évaluateur indépendant, un mois et six mois plus tard. L'objectif est ici de mesurer la satisfaction avec plus de recul qu'au sortir du dépistage et d'évaluer les effets du counseling sur les stratégies de réduction des risques mises en place.

Quelques enseignements tirés de la démarche engagée

Les résultats de l'étude ANRS-COM'TEST sont attendus pour le second semestre 2010, il est donc prématuré de vouloir conclure. Néanmoins, nous pouvons déjà partager quelques enseignements tirés de la démarche engagée. Comme le faisait remarquer Jean-François Delfraissy (directeur de l'ANRS), l'engagement d'une association comme chercheur associé dans une recherche biomédicale sur le VIH est une nouveauté en France. La collaboration ins-

taurée entre une équipe de recherche institutionnelle (EA 2694, Faculté de Médecine de Lille) et celle de Aides, sous l'égide de l'ANRS, met en contact deux mondes et deux cultures sur un objectif commun et chacun s'enrichit de cette expérience depuis un an. Une des premières conséquences est d'avoir montré qu'ici aussi, et sur ce sujet, il est possible de mettre en place de la « recherche communautaire », comme la nomment nos cousins d'outre-Atlantique, et que cette première expérience fait naître déjà d'autres projets. - Karen Champenois, Jean-Marie Le Gall, Yazdan Yazdanpanah

Retrouver également
sur vih.org
notre dossier « Dépistage »



Les autotests VIH accessibles via internet : OÙ en sommes-nous en France ?

*Tim Greacen, David Friboulet
EPS Maison Blanche (Paris)*

Rapidité et autonomie d'accès aux résultats du test sont au cœur du débat actuel sur la révision des politiques de dépistage du VIH au niveau mondial.

Le test rapide se généralise, notamment dans les pays à faibles revenus¹ mais aussi dans de nombreux pays occidentaux où il s'intègre progressivement aux dispositifs sanitaires existants. Il n'en est pas de même pour l'autotest, non autorisé en France, qui rencontre une nette résistance de professionnels craignant les conséquences de l'absence de conseil et de soutien.

Il n'en reste pas moins que l'accompagnement professionnel peut être aujourd'hui contourné de façon aisée par l'achat sur internet d'autotests permettant la réalisation d'un test et la lecture des résultats par le sujet lui-même et hors de toute prescription médicale. L'examen se fait à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt ou d'un peu de salive. Le résultat apparaît au bout de quelques minutes et, selon les messages publicitaires des sites internet en question, l'ensemble du processus n'exigerait aucune compétence particulière. De plus, l'internet devient le lieu privilégié de ren-

contres sexuelles pour une partie croissante de la population, et notamment pour les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Dans une étude auprès des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes au Royaume-Uni en 2003, deux tiers des participants déclaraient avoir utilisé l'internet pour des raisons d'ordre sexuel dans le mois précédent et plus de la moitié des Londoniens dans les dernières 48 heures². La situation en France ne serait guère différente³. Dans ce contexte, l'accès à l'autotest par le même moyen de communication ne peut que faciliter sa généralisation. Le décalage va croissant entre une offre officielle de dépistage monocorde, pénible et lente et la multiplicité de formes de dépistage proposées sur internet.

À l'étranger, un accès aux autotests variable

L'accès à l'autotest au niveau international est variable. Au Canada, les autotests avec résultat quasi immédiat sont autorisés pour les professionnels de santé⁴. Aux États-Unis, la vente

1 - OMS, Rennie S, Behets F, « Aspects éthiques du dépistage systématique du VIH dans les pays à faibles à revenus : une définition difficile des objectifs », Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé n° 84, 2006

2 - Weatherburn P et al., « Gay Men's Use of the Internet and Other Settings : Where HIV Prevention Occurs », London, Sigma Research, 2003

3 - Léobon A, Frigault LR, Veltier A, Le Net Gay Baromètre 2006 : une enquête auprès des internautes gays fréquentant des sites de rencontre français, CNRS - Université du Québec à Montréal - INVS, janvier 2007

4 - Editorial : « Le dépistage du VIH à domicile : pourquoi pas au Canada ? », CMAJ, 2000, 162, 11

5 - Frith L, « HIV self-testing: a time to revise current policy », *Lancet*, 2007, 369, 243-45

6 - Kassler WJ et al., « On-site, rapid HIV testing with same-day results and counselling », *AIDS*, 1997, 11, 1045-51

7 - Peralta L et al., « Evaluation of youth preferences for rapid and innovative human immunodeficiency virus antibody tests », *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001, 155, 838-43

8 - Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, *Problèmes posés par la commercialisation d'autotests permettant le dépistage de l'infection VIH et le diagnostic de maladies génétiques*, Avis N° 86-04, novembre 2004

9 - Conseil National du Sida, *Note valant avis du 4 novembre 2004 sur la commercialisation des autotests VIH en France*

10 - Branson BM, « Home sample collection tests for HIV infection », *JAMA*, 1998, 18, 280, 19, 1699-701

11 - Greensides DR et al., « Alternative HIV testing methods among populations at high risk for HIV infection », *Public Health Reports*, 2003, 118, 6, 531-9

12 - Phillips KA, Chen JA, « Willingness to use instant home HIV tests: data from the California behavioural risk factor surveillance survey », *Am J Prev Med*, 2003, 24, 340-48

13 - Spielberg F et al., « HIV Early Detection Study Group. Home collection for frequent HIV testing: acceptability of oral fluids, dried blood spots and telephone results », *AIDS*, 2000, 14, 1819-28

de tests à autoprélèvement – mais avec rendu de résultat et conseils par téléphone – est autorisée pour la population générale depuis 1996. La Food and Drug Administration, qui estime qu'une personne séropositive sur quatre ne connaîtrait pas son statut sérologique, étudierait depuis 2005 la possibilité de commercialiser un test d'autoanalyse dit « home-test », utilisable sans l'assistance d'un tiers. Lucy Frith⁵ interpelle les autorités britanniques sur la nécessité pour la Grande-Bretagne de réviser sa politique de dépistage et d'y intégrer les autotests.

Les arguments des partisans de l'autotest varient peu selon les différents pays. L'anonymat, la rapidité, la facilité d'accès au test à domicile et l'aspect moins invasif (une goutte de sang, un peu de salive) pourraient inciter davantage de personnes à faire le test, avec une prise en charge rapide et une protection plus précoce des partenaires en cas de résultat positif^{6,7}. De plus, l'autotest rencontre la tendance actuelle en santé publique de promouvoir l'autonomie des usagers: les personnes qui se sentent acteurs de leur propre santé sont plus enclines à prendre des décisions éclairées tant en matière de suivi médical qu'en matière de prévention sexuelle.

Les réserves des professionnels

De nombreux professionnels et d'acteurs de la lutte contre le VIH expriment toutefois des réserves, reprises par exemple dans les avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé⁸ et du Conseil national du sida⁹. L'absence de counseling pré-test dans les deux types de tests à domicile (l'autotest et le test à domicile avec rendu de résultat par courrier ou par téléphone) et l'absence de counseling post-test pour l'autotest soulèvent beaucoup d'inquiétudes.

Le manque d'encadrement de la fenêtre sérologique est particulièrement décrié. Se croyant séronégatif, faussement rassuré, l'utilisateur pourrait courir et faire courir davantage de risques. Cette période après la transmission mais avant la séroconversion est plus à risque en termes de transmission du virus. Autre scénario: l'utilisateur, confronté à un résultat apparemment positif, se trouverait peut-être isolé,

en proie à une réaction émotionnelle parfois majeure – alors qu'il pourrait s'agir d'une fausse positivité. D'autres soulèvent la question de la plus grande difficulté de collecter des données sur les personnes séropositives.

Même l'exactitude de ces tests suscite des doutes: la proportion de faux positifs peut être élevée⁹. De nombreux utilisateurs ne suivraient pas correctement les étapes, surtout avec les tests sanguins¹⁰.

Dans les pays qui ont mis en place un accès à l'autotest avec rendu de résultats et counseling par téléphone, les premières études permettent d'avoir un aperçu du profil des utilisateurs et des enjeux de sa mise en œuvre. Aux États-Unis, Branson¹⁰ observe un taux de rappel pour les résultats de 97 %. Plus de la moitié des utilisateurs et 49 % des personnes séropositives n'avaient jamais été dépistées auparavant. La prévalence du VIH dans la population utilisant ces tests était trois fois supérieure à celle dans la population générale.

Toujours aux États-Unis, Greensides et coll.¹¹ ont étudié chez des populations plus particulièrement vulnérables le niveau de connaissance et la motivation à utiliser des méthodes alternatives de dépistage du VIH: 54 % des répondants déclaraient connaître l'existence des tests sanguins à domicile, 42 % celle des tests salivaires et 13 % celle des tests rapides. Peu disaient les avoir utilisés. Les répondants qui se déclaraient en faveur de ces tests mettaient en avant leur caractère pratique, rapide et confidentiel. Ceux qui étaient réticents s'inquiétaient de la fiabilité des résultats et préféreraient le test traditionnel. En revanche, 40 % des usagers de drogue déclaraient ne pas utiliser le test à domicile à cause de son coût. Dans une autre étude, presque un quart des personnes interrogées dans des centres de dépistage publics de San Francisco se déclaraient prêtes à choisir ces tests si leur fiabilité s'améliorait¹².

Inquiétude sur les droits civiques

Spielberg et coll.¹³ s'inquiètent des questions de droits civiques associées avec l'utilisation de ces tests dans des pays en développement où les femmes séropositives seraient davan-

tage à risque de violence de la part de leur partenaire ou d'instabilité dans la relation de couple. Ils lancent un appel pressant pour davantage de recherches sur les questions d'acceptation, de faisabilité de tels tests ainsi que l'évaluation de leur impact sur la prévention et la sécurité des personnes.

En France, il n'existait jusqu'à 2009 aucune étude sur ces questions. De plus, la grande facilité d'accès aux soins en général et au dépistage à VIH en particulier pour l'ensemble de la population française rend toute généralisation à partir d'une littérature scientifique largement nord-américaine bien délicate. De nombreuses questions se posent. Les Français ont-ils recours à l'autotest vendu sur internet ? Pour ceux qui y recourraient, quels seraient les avantages recherchés ? Les mêmes motivations observées en Californie se retrouveront-elles en France : le côté pratique, la rapidité, la confidentialité ? Quel est le profil de ces personnes ? S'agit-il d'une population réticente à utiliser le dispositif d'accès au dépistage existant – par exemple, des personnes réticentes à parler de leur sexualité ? S'agit-il des *worried well* (les hypocondriaques) qui vont utiliser l'autotest en plus des CDAG et des médecins généralistes ? Ou bien s'agit-il tout simplement d'une population pour qui internet est un lieu de rencontres sexuelles anonymes et qui souhaite maintenir ce sentiment d'anonymat dans sa santé sexuelle ? Pour ceux qui l'ont utilisé, comment l'ont-ils vécu ? En cas de découverte de séropositivité au VIH, comment l'ont-ils gérée, à la fois du côté psychologique et du côté pratique, en termes d'accès aux soins ? Se sont-ils fiés aux résultats ?

Avec le soutien de l'ANRS, l'étude Webtest, menée par l'équipe du laboratoire de recherche de l'EPS Maison Blanche, tentera de répondre à ces questions. L'objectif est d'évaluer, par une enquête quantitative et qualitative, le niveau de connaissance et d'utilisation des méthodes alternatives de dépistage du VIH, achetées sur internet, et cela chez un groupe épidémiologique particulièrement vulnérable en France, les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes et se rencontrant sur internet. Dans une deuxième étape qualitative, l'étude explorera les motivations de cette population à y recourir, son vécu en termes psychologiques et, le cas échéant, d'accès aux soins. Les données recueillies sont en cours d'analyse et seront disponibles courant septembre 2009. - **Tim Greacen, David Friboulet**

Un modèle d'éradication du VIH pour 2016 ? Théorie versus réalité

51

Virginie Supervie
The Semel Institute, David Geffen School of
Medicine, University of California (Los Angeles)

Cet article a
été initialement
publié sur vih.org

Dans une étude publiée récemment dans la revue *The Lancet*, une équipe de chercheurs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), conduite par le Dr Reuben Granich, a utilisé des modèles mathématiques pour étudier l'impact sur l'épidémie du VIH/sida d'une intervention qui consisterait à soumettre annuellement tous les volontaires à un test du VIH, suivi d'une mise sous traitement immédiate de toutes les personnes dépistées séropositives ¹.

Leur étude a pour contexte l'Afrique du Sud, pays extrêmement touché par l'épidémie du VIH/sida où quasiment 1 personne sur 5 est porteuse du virus. Les auteurs concluent que l'épidémie pourrait décroître très fortement jusqu'à l'élimination qu'ils fixent en 2016, l'élimination étant définie comme la réduction de l'incidence à moins d'un cas pour 1 000 personnes par an.

▮ L'analyse de Granich et coll. repose essentiellement sur le « calcul de R_0 », le nombre de contaminations secondaires générées par un individu au cours de sa vie. R_0 est le paramètre clé en épidémiologie. Son calcul fait intervenir trois paramètres : la probabilité de transmission, le nombre de nouveaux partenaires par unité de temps et la durée moyenne de la période infectieuse. Si R_0 est inférieur à un, c'est-à-dire si une personne porteuse du VIH transmet le virus à moins d'une personne au cours de sa vie, en théorie l'infection disparaît. Ainsi y a-t-il deux façons de venir à bout de l'épidémie du VIH/sida : soit en réduisant les comportements à risque et donc le nombre de nouvelles personnes contaminées, soit en réduisant la probabilité de transmission.

▮ On sait que le risque de transmission du VIH est réduit lorsqu'une personne séropositive suit un traitement antirétroviral efficace. Ainsi, la stratégie étudiée par les auteurs, qui consiste

1 - Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG, « Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model », *Lancet*, 2008, Nov 25.

à utiliser les traitements comme moyen de prévention, vise donc à réduire la probabilité de transmission. Aujourd'hui en Afrique du Sud, R_0 est égal à 7 (7 contaminations par cas-index)¹. Les auteurs émettent l'hypothèse que seul un dépistage annuel de toute la population, suivi d'une mise sous traitement immédiate des personnes séropositives, pourrait faire passer R_0 sous le seuil épidémique, c'est-à-dire R_0 serait alors inférieur à 1. La stratégie qui consisterait à dépister annuellement toute la population et à offrir un traitement aux seules personnes séropositives ayant des CD4 inférieurs à 350/mm³ ou dans une autre hypothèse inférieurs à 200/mm³, réduirait R_0 à respectivement 3 ou 4. Ces stratégies auraient un impact significatif sur la transmission du VIH ainsi que sur la morbidité et la mortalité liées au VIH, mais seule la mise sous traitement immédiate permettrait d'éliminer l'épidémie.

Par ailleurs, les auteurs ont calculé que la stratégie offrant le traitement universel serait trois fois plus coûteuse que la stratégie ne traitant que les personnes avec des CD4 inférieurs à 350/mm³ (donc au-delà des recommandations actuelles fixant le seuil à 200 CD4 dans les pays du Sud) jusqu'en 2015 (3,4 milliards par an), puis le coût annuel de cette stratégie devrait diminuer et son coût serait inférieur à la stratégie ne traitant que les personnes avec des CD4 inférieurs à 350/mm³ à partir de 2030 (1,8 milliard par an).

Changement radical par rapport aux recommandations actuelles de l'OMS

La mise en place du dépistage universel suivi d'une mise sous traitement immédiate des personnes dépistées séropositives induirait un changement radical comparé aux recommandations actuelles de l'OMS qui consistent à mettre sous traitement un patient lorsque ses CD4 sont inférieurs à 200/mm³ et à seulement envisager un traitement lorsque ses CD4 sont entre 200 et 350/mm³².

Aujourd'hui, par manque de moyens, la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne n'ont pas d'autre choix que de limiter l'accès aux antirétroviraux pour les patients avec des CD4 inférieurs à 200 mm³. L'Afrique du Sud offre l'accès

aux antirétroviraux lorsque les CD4 sont inférieurs à 350 mm³ comme les pays plus riches de l'hémisphère Nord. Toutefois, seules 28 % des personnes séropositives ayant besoin d'un traitement recevaient un traitement en Afrique du Sud en 2007³.

Les antirétroviraux comme moyen de prévention remis au goût du jour

Le concept qui consiste à utiliser les traitements antirétroviraux comme moyen de prévention n'est pas nouveau^{4,5}. En 2002, Velasco-Hernandez et coll. ont montré, en utilisant également des modèles mathématiques similaires, que l'utilisation des antirétroviraux pourrait conduire à l'éradication du VIH dans la communauté homosexuelle de San Francisco⁴. Les conclusions de cette étude étaient nettement moins optimistes que celles de Granich et coll. car leur modèle prenait en compte un possible changement des comportements à risque ainsi que le développement et la transmission des souches résistantes du VIH suite à la mise sous traitement antirétroviral des patients.

Velasco-Hernandez et coll. ont calculé que la probabilité d'éliminer l'infection à VIH en utilisant les traitements antirétroviraux dans la communauté homosexuelle de San Francisco serait élevée ($p = 0,85$) si les comportements à risque diminuaient d'environ 25 %, modérée ($p = 0,50$) si les comportements à risque restaient stables, et faible ($p = 0,13$) si les comportements à risque augmentaient d'environ 50 %. Par ailleurs, les auteurs ont montré que la sélection de virus résistants par les traitements antirétroviraux pourrait réduire l'effet bénéfique des traitements antirétroviraux sur l'épidémie et donc diminuer la probabilité d'éliminer l'infection. Les résultats obtenus dans ces études étaient alors apparus irréalistes à cause de la toxicité des traitements et du risque de sélection de virus résistants aux antirétroviraux, limitant les options thérapeutiques ultérieures. Aujourd'hui, les antirétroviraux sont moins toxiques et moins chers que par le passé, ainsi l'idée d'utiliser massivement les antirétroviraux apparaît plus réaliste. Toutefois, outre l'absence de la prise en compte des changements de comportement et du développement et de la transmission de

2 - WHO, « Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach », 2006, disponible sur who.int

3 - WHO, « Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector », 2008, disponible sur who.int

4 - Velasco-Hernandez JX et al., « Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? », *Lancet Infect Dis*, 2002, 2, 8, 487-93

5 - Montaner JS et al., « The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic », *Lancet*, 2006, 368, 9534, 531-36

souches résistantes du VIH dus à la mise sous traitement, le modèle de Granich et coll. repose sur un certain nombre d'hypothèses qui méritent d'être discutées.

Confronter la pénurie des personnels de santé

La pénurie des personnels de santé, l'insuffisance des infrastructures et des équipements, et la mauvaise répartition de personnels de santé ou des infrastructures ne sont pas prises en compte dans le modèle proposé par Granich et coll. Dans un rapport portant sur quatre pays – Afrique du Sud, Lesotho, Malawi, Mozambique – Médecins sans Frontières dresse un sombre tableau de la situation dans de nombreux hôpitaux à travers la région ⁶.

Les traitements antirétroviraux sont à présent disponibles mais le déficit considérable de personnel médical est un des principaux obstacles à la prise en charge d'un plus grand nombre de patients. Alors que l'OMS recommande un minimum de 20 médecins pour 100 000 personnes, des pays comme le Malawi, le Mozambique et le Lesotho n'en ont respectivement que 2, 3 et 5, d'après les données démographiques et sanitaires 2006-2007. De la même manière, les normes minimales pour les infirmières sont de 100 pour 100 000 habitants, mais ce rapport est respectivement de 56, 20 et 63, pour ces mêmes pays.

En Afrique du Sud, pays qui compte un nombre plus important de travailleurs de la santé, la répartition inégale de ce personnel et son nombre encore insuffisant empêchent d'étendre le programme à tous les patients en attente de traitement ⁶. Ces insuffisances risquent donc de ralentir la mise en œuvre d'un dépistage universel suivi d'une mise sous traitement immédiate des personnes dépistées séropositives.

Inciter au dépistage

Granich et coll. font l'hypothèse que tous les individus se soumettront volontairement et annuellement à un test de dépistage du VIH. Aujourd'hui, environ 80 % des personnes vivant avec le VIH/sida en Afrique subsaharienne ignorent leur statut sérologique, et cela n'est pas simplement dû au manque d'accessibilité aux tests de dépistage car même dans les pays où

les centres de dépistage sont faciles d'accès et les traitements antirétroviraux sont largement diffusés, de nombreux patients accèdent aux soins à un stade avancé de l'infection, défini par un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ ou à un stade sida lors du premier recours à l'hôpital. Par exemple, en France, 36 % des patients nouvellement pris en charge sont pris en charge tardivement (CD4 déjà inférieurs à 200/mm³ lors de la prise en charge)⁷. Un quart de ces patients connaissaient leur séropositivité mais n'étaient pas pris en charge et les trois quarts des patients restants ne connaissaient pas leur statut sérologique.

Par ailleurs, en Afrique du Sud, la lutte contre le VIH/sida porte les stigmates du déni, dû à l'ancien président sud-africain Thabo Mbeki qui proclamait que le VIH n'était pas la cause du sida^{8,9}. Par conséquent, afin d'inciter au dépistage, il faut organiser des campagnes d'information pour sensibiliser la population au VIH/sida, défendre les droits des personnes qui vivent avec le VIH/sida et démontrer les avantages du dépistage.

Améliorer les connaissances de la mise sous traitement précoce

Les auteurs font également l'hypothèse que toutes les personnes séropositives accepteront de recevoir un traitement antirétroviral immédiatement après leur diagnostic. Le principal argument avancé par les auteurs en faveur d'une mise sous traitement immédiate relève de la santé publique. Réduire l'infectiosité des personnes séropositives permettrait de réduire la transmission du VIH.

Par ailleurs, les auteurs supposent que les personnes traitées seront adhérentes aux traitements. Une étude a montré une meilleure observance aux traitements antirétroviraux en Afrique subsaharienne qu'aux États-Unis¹⁰. Toutefois cette étude concernait des patients au stade clinique de la maladie et qui ressentaient donc le besoin d'être traités. La majorité des personnes séropositives qui seront diagnostiquées, en cas de dépistage universel, seront en phase asymptomatique de la maladie et donc ne ressentiront aucun symptôme de la maladie. Est-ce que ces patients accepteront de prendre précocement un traitement ? Seront-ils adhé-

6 - Médecins Sans Frontières, « Confronting the health care worker crisis to expand access to HIV/AIDS treatment: MSF experience in southern Africa », 2007, disponible sur msf.org

7 - Lanoy E et al., « Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France », *Antivir Ther*, 2007, 12, 1, 89-96

8 - Benatar SR, « Health Care Reform and the Crisis of HIV and AIDS in South Africa », *N Engl J Med*, 2004, 351, 1, 81-92

9 - Chigwedere P et al., « Estimating the lost benefits of antiretroviral drug use in South Africa », *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, Oct 16 (Epub ahead of print)

10 - Mills EJ et al., « Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis », *JAMA*, 2006, 296, 6, 679-690

rents ? Les traitements antirétroviraux peuvent entraîner des effets indésirables, avec le risque d'apparition de mutations de résistance aux antirétroviraux limitant les options thérapeutiques ultérieures **11,12**.

D'un autre côté, des données s'accumulent en faveur d'une mise sous traitement plus précoce dans le cours de la maladie. Par exemple, d'après les données recueillies dans le cadre de la cohorte Aquitaine, la survie des personnes en succès thérapeutique maintenant un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ est comparable à celle de la population générale **13**. Le niveau d'acceptabilité et surtout l'adhérence aux traitements seront fortement corrélés au bénéfice clinique pour le patient. Ainsi est-il primordial d'améliorer les connaissances thérapeutiques et épidémiologiques de la mise sous traitement précoce afin de démontrer ces avantages aux patients.

Si une proportion de la population n'est pas dépistée ou bien refuse d'être mise sous traitement, et si ces personnes sont à haut risque d'infection par le VIH, alors le virus continuera à circuler dans la population et il ne sera pas possible de parvenir à l'élimination de l'infection.

▮ Cette publication a le mérite d'avoir lancé le débat. Toutefois, de l'aveu même des auteurs, il s'agit seulement d'un « *exercice théorique* » **14** ! Aujourd'hui, les conditions ne sont pas réunies pour mettre en œuvre le dépistage universel suivi d'une mise sous traitement immédiate des personnes dépistées. Toutefois, cela n'est pas une raison pour abandonner l'idée. En effet, même si l'ensemble de la population n'est pas dépistée et si la mise sous traitement n'est pas immédiate, l'extension du dépistage et la diffusion massive des antirétroviraux devraient entraîner une réduction considérable de la morbidité et de la transmission du VIH. - **Virginie Supervie**

11 - Blankson JN,
« Primary HIV-1
infection : to treat
or not to treat ? »,
AIDS Read, 2005,
15, 245-251

12 - Kassuto S et al.,
« Treatment of acute
HIV infection.
Uncertainties about
best practices »,
AIDS Read, 2005,
15, 249-251

13 - Lewden C 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, 1, 72-77

14 - Brown D,
« Model Predicts Halt
to Africa's AIDS
Epidemic », 2008,
disponible sur
washingtonpost.com

Prevagay : pour connaître la **prévalence** du VIH parmi les hommes fréquentant les lieux gays parisiens

55

*Christophe Martet
yagg.com, Pistes*

Elle a mis du temps à se réaliser, cette enquête de prévalence chez les gays. Déjà, en décembre 2007, elle était présentée dans le programme 2008 des actions entreprises par l'InVS.

Mais c'est un peu plus d'un an et demi plus tard qu'elle a vu le jour. Difficultés de définition, nombreux partenaires, ses investigateurs ont pourtant eu raison des pesanteurs et des réticences.

C'est dans un contexte épidémiologique bien particulier que se déroule Prevagay (lire l'encadré ci-dessous). La situation épidémiologique de l'infection chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes est tou-

jours préoccupante. En France, depuis la mise en place de la notification obligatoire du VIH, sur la période 2003-2007, ce sont plus de 4 900 nouveaux diagnostics de séropositivité qui ont été découverts et notifiés chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes. En 2007, les HSH représentent 38 % des personnes ayant découvert leur séropositivité dont le mode de contamination était connu. À ce jour, la prévalence réelle de l'infection par le VIH dans cette population n'est pas connue. Les études antérieures se basent en effet sur les déclarations des personnes interrogées et non

Comment se déroule l'étude ?

Première du genre en France, cette enquête baptisée « Prevagay » est réalisée au sein de la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes qui fréquentent des établissements gay parisiens. Elle s'est déroulée du 28 avril au 6 juin 2009 dans une dizaine d'établissements volontaires parisiens (bars, saunas, backrooms). Il est proposé aux clients présents dans ces lieux de participer à l'enquête, après avoir reçu une information préalable et donné leur consentement. Des gouttelettes de sang (autoprélevées au bout des doigts) et un auto-questionnaire sur les comportements sexuels seront recueillis pour chaque participant. Les informations collectées sont totalement anonymes. Les premiers résultats de cette enquête devraient être disponibles dans le courant du 1^{er} trimestre 2010.

Prevagay : ce qu'en disent les principaux responsables

Dans une interview accordée à Yagg, les organisateurs de l'enquête, Annie Velter, socio-démographe à l'Institut de veille sanitaire (InVS) et Antonio Alexandre, directeur en charge de la prévention au Syndicat national des entreprises gays (Sneg), expliquent l'importance de Prevagay.

Pourquoi est-ce important de connaître la prévalence du VIH chez les gays ?

Annie Velter : Les données récentes des nouveaux diagnostics VIH indiquent que les rapports homosexuels masculins sont le seul mode de contamination pour lequel aucune baisse n'a été enregistrée depuis le début des années 2000. Parallèlement, on constate dans cette population une recrudescence des comportements sexuels à risque et une augmentation des infections sexuellement transmissibles (IST). Dans ce contexte très préoccupant pour la communauté, il est important de disposer de données biologiques objectives et d'y associer des données comportementales. Jusqu'à présent, seules des données de prévalence déclarées pour le VIH pour la population homosexuelle étaient disponibles par l'intermédiaire des enquêtes comportementales réalisées dans la presse, les lieux de rencontre gay ou sur les sites internet. Elle est évaluée, selon les enquêtes, entre 13 % et 15 %. Par ailleurs, dans les pays où des enquêtes de type Prevagay ont déjà eu lieu, les résultats ont permis d'établir une photographie épidémiologique plus réaliste.

Pouvez-vous nous donner un exemple ?

Annie Velter : Certaines enquêtes ont pu montrer une discordance entre les données déclaratives et biologiques pour le VIH. Ainsi, cette discordance allait parfois jusqu'à près de la moitié des hommes interrogés qui ignorait leur séropositivité pour le VIH. Les résultats de Prevagay permettront donc de réaliser des recommandations en termes d'actions de prévention, de stratégie de dépistage VIH, VHC et VHB et de prise en charge.

Quels sont les rôles respectifs de l'InVS et du Sneg dans la mise en place de cette étude ?

Antonio Alexandre : L'InVS est promoteur de la recherche. Il a rédigé le protocole, soumis la recherche à l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS) qui a donné son accord en soutenant scientifiquement et financièrement la recherche. L'InVS a déposé et reçu l'accord du Comité de protection des personnes et obtenu l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le pôle prévention du Sneg est mandaté par une convention de partenariat par l'InVS pour réaliser la recherche dans les établissements gays parisiens. C'est nous qui réalisons les outils de communication, l'embauche des intervenants, leur formation, et le terrain avec notre équipe de délégués. Les analyses biologiques sont réalisées par les Centres nationaux de référence pour le VIH et les hépatites virales.

sur la réalisation d'un test de dépistage comme cela sera le cas avec Prevagay.

Autre point fort de l'étude, elle devrait permettre aussi de mieux connaître la réalité épidémiologique des hépatites parmi les gays, alors qu'on assiste à une augmentation des cas d'hépatite C chez les homosexuels séropositifs (lire aussi l'article de Philippe Bonnard page 23).

Selon Annie Velter, la responsable de Prevagay, l'un des premiers enseignements de cette recherche action est qu'elle incite les participants à venir parler de leurs pratiques sexuelles, de leur rapport au risque et aussi du dépistage.

Rappelons que Prevagay ne propose pas de rendu de résultat de test et que les participants savent et consentent à un prélèvement sanguin sans qu'on leur fournisse ensuite un résultat. C'est pourquoi il leur est remis une carte d'accès à des centres de dépistage anonyme et gratuit, afin de leur permettre de faire le point. On verra si Prevagay aura comme avantage collatéral d'augmenter encore le nombre de gays qui se dépistent. - **Christophe Martet**

Le traitement comme **outil de prévention** : l'avis tant attendu du CNS ré-ouvre le débat

57

Charles Roncier
vih.org

Cet article a
été initialement
publié sur vih.org

1 - [www.cns.sante.fr
/spip.php?article294](http://www.cns.sante.fr/spip.php?article294)

2 - Membres de la
commission du CNS
« Traitement
et prévention » :
François Bourdillon,
Bruno Cadoré,
Jean-Pierre Dozon,
Philippe Gaudin,
Catherine Kapusta-
Palmer, Willy
Rozenbaum, Nicole
Hesnault-Pruniaux.
Rapporteurs :
Michel Celse,
Marc Dixneuf,
Laurent Geffroy.

**Le traitement antirétroviral
diminue le risque de
transmission du VIH.
C'est un fait scientifique
indiscutable mais pas simple
à traduire en messages
de prévention qu'ils soient
individuels ou collectifs.**

C'est pour partager cet avis¹ que le Conseil national du sida (CNS)², dont la mission principale est de « donner son avis sur l'ensemble des problèmes posés à la société par le sida et de faire au gouvernement toute proposition utile », a tenu une conférence de presse à Paris, le jeudi 30 avril. Si la prise de position semble simple et cohérente avec l'état de la recherche, les conséquences en termes de prévention et de recommandations sont, elles, suffisamment complexes pour que l'on s'y arrête quelques instants.

Dans la salle 7 de l'Assemblée nationale, la gêne est palpable. Si le Pr Willy Rozenbaum, président du CNS, essaye de présenter l'avis de manière détendue, il reconnaît lui-même la difficulté que le CNS a eu pour prendre une position consensuelle sur ce thème, tant le sujet

est devenu, notamment depuis les prises de positions médiatisées des Suisses, un sujet de polémique. Les principales associations de lutte contre le sida présentes attendaient impatientement que le CNS prenne position.

Aides n'a pas attendu la conférence de presse pour se féliciter, dans un communiqué, de cet avis du CNS, qui permet « d'avoir un cadre objectif et de dépasser ainsi les débats d'ordre idéologiques ». Pour Act Up-Paris, « cet avis ne saurait donc en aucun cas être compris comme le signal d'un abandon possible du préservatif » et les recommandations avancées par le CNS sont « relativement simplistes ». Tous se félicitent néanmoins de l'ouverture de la discussion sur le sujet dans un cadre public.

Le dépistage, outil essentiel

Pour démarrer un traitement, il faut déjà connaître son statut sérologique. Aujourd'hui selon Willy Rozenbaum, en France, seuls 46 % des personnes contaminées sont traitées. En ce qui

concerne le dépistage, 33 % des sujets sont dépistés à un stade tardif, au-dessous de 200 CD4.

Encore une fois, l'accent est mis sur l'importance du dépistage comme outil essentiel de prévention. Selon le CNS, la connaissance de son statut sérologique est l'une des seules données susceptible de pousser quelqu'un à modifier son comportement sexuel : Une personne qui se sait contaminée a 20 fois plus de chances de modifier son comportement et de se protéger plus.

Une réflexion générale sur le statut sérologique

Évidemment, les discriminations envers les personnes séropositives restent une réalité. L'augmentation du nombre de dépistages ne peut se faire qu'accompagnée d'une réflexion générale sur ce qu'implique la connaissance de son statut sérologique, notamment sur le plan social. Le CNS veut voir une chance, là encore, de changer la perception de la population générale envers les personnes séropositives. Communiquer sur le fait que les personnes traitées sont bien moins contaminantes si elles sont bien traitées pourrait permettre de diminuer les peurs et la stigmatisation.

Responsabilité

Ce « changement de paradigme » tel que figurant dans l'avis, induirait des modifications profondes des stratégies de prévention, et en particulier en ce qui concerne la responsabilité des partenaires. Jusqu'à présent, la responsabilité était double. Sur ce sujet, la responsabilité de se traiter, d'adhérer à ses traitements, est l'apanage de la personne vivant avec le VIH. Sur ce point, Willy Rozenbaum s'est exprimé largement sur le site internet gay et lesbien Yagg et dans *Libération*. « Avec le traitement, en revanche, apparaît un moyen, médicalisé et non comportemental, dissocié de l'acte sexuel, de rendre les personnes porteuses du virus très peu contaminantes. La maîtrise de ce moyen n'est plus également partagée par les partenaires, elle relève du seul partenaire infecté, qui porte alors entièrement, si aucune autre technique de protection n'est utilisée, la responsabilité de réduire le risque pour l'autre. (...) l'intérêt du

traitement pour réduire le risque de transmission devra donc s'accompagner d'un message clair de prudence. L'outil que constitue le traitement ne remplace pas l'usage du préservatif, qui demeure, à condition d'être correctement utilisé, un moyen fiable par lequel chacun peut garder, indépendamment de la connaissance du statut sérologique du partenaire, la maîtrise de la protection de soi comme d'autrui lors d'une relation sexuelle. »

Le véritable intérêt de cet avis est de proposer un changement de comportement non sexuel pour lutter contre le VIH. Il s'agit de modifier son comportement, en ayant recours au dépistage et en améliorant la connaissance de soi, pour avoir un choix supplémentaire de protection.

Treatment As Prevention

La France n'est pas la première à se positionner sur cette question de *Treatment As Prevention*, les traitements comme moyen de prévention du VIH. La Suisse, bien-sûr, la Colombie-Britannique au Canada et l'Allemagne, avec la prise de position récente de la Deutsche Aids Hilfe, la principale association de lutte contre le sida, se sont montrées désireuses d'inclure les traitements dans leurs stratégies de prévention et de réduction des risques sexuels respectives.

Mais l'avis mesuré du CNS ne s'aventure pas sur les terres du protocole suisse et ne porte pas sur l'évaluation de l'efficacité du traitement en matière de réduction de la transmission individuelle du VIH/sida. Les intervenants, et en particulier Willy Rozenbaum, ont rappelé cette « vérité » : « En termes de prévention, le risque sexuel zéro n'existe pas. » Sauf à n'avoir aucun rapport sexuel.

Ainsi, le CNS se refuse à comparer l'efficacité à titre individuel d'une méthode vis-à-vis d'une autre, rappelant que la prise de risque n'est pas liée à un algorithme mathématique, et qu'à un niveau individuel, le risque est toujours de zéro ou de 100 %.

Intégrer cette réduction du risque à un comportement individuel

Selon cet avis, la question qui se pose est comment élaborer à partir de ces faits scientifiques un discours qui s'adresse à des individus, com-

ment intégrer cette réduction du risque de transmission à un comportement individuel. Autre sujet sur lequel le CNS n'a pas voulu s'étendre, la question judiciaire. En Suisse, les recommandations, basées sur l'idée que le traitement bien suivi empêche la contamination d'autres personnes, ont permis à un homme séropositif accusé d'avoir mis en danger la vie de plusieurs femmes d'éviter la prison. En France, selon le CNS, les juges n'utilisant pas ce type d'argumentaire médico-technique, l'objectif était donc différent.

Recommandations

C'est sans doute dans cette partie de l'avis que le poids du consensus apparaît le plus flagrant. Il s'agit là de déclarations de principes dont on notera simplement que trois sont adressées aux professionnels de santé, deux aux associations et dix aux pouvoirs publics. Ces mêmes pouvoirs publics qui ont missionné France Lert et Gilles Pialoux pour une expertise sur les nouvelles méthodes de prévention.

Pour le CNS, les pouvoirs publics doivent renforcer l'offre de dépistage, anticiper les besoins et les charges supplémentaires engendrés par une augmentation du nombre de sujet suivis. Le développement des recherches sur les traitements doit être également encouragé, la connaissance du bénéfice du dépistage et du traitement promue et le discours de prévention redéfini autour de la complémentarité entre les différents outils.

Pour les professionnels de santé, une mobilisation des moyens de formation et d'information est recommandée pour permettre de maîtriser les nouveaux enjeux des traitements et pour pouvoir l'aborder avec les patients. Le CNS rappelle en outre que le début d'un traitement ne peut répondre qu'à une demande de la personne vivant avec le VIH.

Enfin, le CNS souhaite voir les associations, de lutte contre le sida mais aussi communautaires, engager ou poursuivre une réflexion concernant cet avis dans les discours de prévention, tout en incitant au dépistage.

Un pari

Les membres du CNS le reconnaissent volontiers : cet avis suivi de recommandations est un pari... Un pari sur l'avenir et sur la recherche, mais aussi sur un changement de mentalités, en banalisant la séropositivité, en étendant le dépistage. Un pari également, que les patients, mais aussi leurs partenaires, sauront entendre un message de prévention un peu plus complexe, avec des informations complémentaires. Beaucoup de questions restent maintenant en suspens. Dans la population homosexuelle, par exemple, le taux de dépistage est déjà élevé. Les autotests et les tests de dépistage rapides par des associations communautaires pourraient-elles encore améliorer ce taux de dépistage ? D'autre part, comme le craignent certaines associations, les personnes traitées vont-elles abandonner le port du préservatif, comme certaines études le suggèrent³ ? Un pari, donc. - Charles Roncier

3 - Bezemer D et al., « A resurgent HIV-1 epidemic among men who have sex with men in the era of potent antiretroviral therapy », AIDS, 2008, 22(9), 1071-7

Nouvelles parutions

Aude Segond
Crips Ile-de-France

Des données épidémiologiques

60



Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives

Desenclos J-C, Jestin C, Haus R, Morel B
BEH, 19/05/2009, n° 20-21, p. 193-220

Ce numéro spécial consacré aux hépatites virales B et C en France aborde : les données épidémiologiques ; l'évolution du dépistage de l'hépatite C ; les cirrhoses virales non compliquées ; la perception et les connaissances sur les hépatites virales ; la perception de la vaccination contre l'hépatite B ; les représentations du traitement de l'hépatite C chez les usagers de drogue.
invs.sante.fr



Analyse du risque infectieux lié à la non stérilisation entre chaque patient des porte-instruments rotatifs en chirurgie dentaire

Aupée M, Bernet C, Floret N et al.
Institut de veille sanitaire (InVS), 2009, 36 p.

Ce rapport présente un travail d'analyse qui a permis de quantifier le risque d'infection virale lié aux soins dentaires pour le VIH et les virus des hépatites B et C. Après en avoir déterminé les objectifs et le périmètre, il aborde les déterminants puis la modélisation du risque puis propose une estimation du risque de transmission pour les trois virus. Il émet enfin des recommandations à propos de la prophylaxie et de la stérilisation du matériel
invs.sante.fr

Des guides



Mémento thérapeutique du VIH/sida en Afrique 2009

Sous la direction de Serge Eholié et Pierre-Marie Girard
Doin, 2009, 2^e édition, 335 p.

Ce guide a pour objectif d'aider les prestataires de soins en Afrique subsaharienne à assurer une bonne prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH/sida. Après avoir rappelé les principes de base de la prophylaxie après exposition, les recommandations pour l'instauration et le suivi d'un traitement antirétroviral, les stratégies de traitement selon différents cas particuliers (insuffisance rénale, paludisme...) ainsi que les éléments de gestion des effets indésirables,

ce guide présente les antirétroviraux par classe thérapeutique. Pour chacun sont précisés : la DCI (Dénomination Commune Internationale) et son abréviation, le nom commercial, la présentation, les indications thérapeutiques, la posologie chez l'adulte, les interactions alimentaires et leurs conséquences, les concentrations, le métabolisme, les contre-indications, les principaux effets indésirables, les éléments de surveillance, la conduite à tenir en cas d'effet indésirable et les mutations génétiques responsables de résistance. Deux chapitres sont consacrés aux médicaments génériques et aux formes pédiatriques. Sont ensuite passés en revue les traitements antiviraux, antiparasitaires, antifongiques, antimycobactériens, antitumoraux et symptomatiques. Les deux derniers chapitres abordent la vaccination et l'infection à VIH de l'enfant. Ce guide comprend un index des médicaments cités.



Modules de formation pour la prise en charge syndromique des infections sexuellement transmissibles

Organisation mondiale de la santé, Genève, 2008, 361 p.
Ensemble comprenant 7 modules et un guide du formateur

Ce guide de formation continue des personnels de santé responsables de la prise en charge des infections sexuellement transmissibles

Retrouver sur vih.org les publications disponibles en ligne



(IST) dans les centres de soins primaires comprend sept modules et un guide pratique pour le formateur. Le premier module évoque les objectifs et le déroulé de la formation ainsi que les données de base sur les IST, leur prise en charge et leur prévention. Les autres modules abordent : la prise en charge syndromique ; l'interrogatoire et l'examen clinique du patient ; la conduite à tenir, le diagnostic et le traitement ; l'éducation et le conseil auprès des patients, d'une part, de leur(s) partenaire(s), d'autre part ; le recueil des données à des fins épidémiologiques. Tout au long du module, des études de cas, des algorithmes, des activités et des outils d'aide sont proposés. who.int



Manuel de prise en charge des maladies de peau chez les personnes vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne
Mahé A, Coniquet S, Caumes E
Croix Rouge Française, 2008, 95 p.

Ce guide pratique, destiné aux médecins prenant en charge des personnes infectées par le VIH en Afrique, a pour objectif de leur faciliter le diagnostic et la prise en charge des principales affections dermatologiques survenant dans cette population. Il présente des tableaux synthétiques, favorise les approches d'ordre syndromique et contient des illustrations

évocatrices des cas cliniques les plus souvent rencontrés. Sont abordés : les infections bactériennes, virales, parasitaires et mycotiques ; les affections tumorales ; le prurigo VIH ; les toxidermies ; les dermatoses inflammatoires ; les affections de la muqueuse buccale et des phanères ; les particularités de l'enfant. croix-rouge.fr



Monitoring biologique de l'infection à VIH pour les pays à ressources limitées en 2008 : mesure du taux de lymphocytes T CD4, mesure de la charge virale, diagnostic précoce chez l'enfant né de mère infectée
Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau (Esther), France, 2008, 12 p.

Ce guide, destiné tant aux professionnels de santé qu'aux décideurs chargés des achats de matériel, effectue un état des lieux et une analyse critique des techniques disponibles mises à disposition dans les pays du Sud, dans trois domaines de suivi de l'infection à VIH : la mesure du taux de lymphocytes T CD4+ ; la mesure de la charge virale plasmatique et son utilisation en pratique clinique ; le diagnostic précoce chez l'enfant né de mère infectée par le VIH-1. esther.fr

Des livres



Psychiatrie, VIH et hépatite C : quels enjeux de santé publique ?, quels enjeux pour la psychiatrie ?
sous la direction de J-P Lang
Elsevier-Masson, 2009, 243 p.

Cet ouvrage, destiné aux psychiatres, psychologues, médecins et professionnels de santé intervenant auprès de patients infectés par le VIH ou le VHC, rend compte des conférences du 107^e Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Il est articulé en six parties. La première effectue un état des lieux sur l'épidémiologie de l'infection à VIH et de l'hépatite C ainsi que sur la prise en charge psychiatrique et psychologique de ces patients. La deuxième et la troisième sont respectivement consacrées aux troubles neuropsychiatriques chez un patient VIH puis chez un patient VHC. La quatrième détaille les implications des addictions sur le VIH et le VHC. La cinquième s'intéresse à la prise en charge thérapeutique et la sixième au rôle de la psychiatrie dans ce cadre.



Observance thérapeutique et VIH : enquête sur les facteurs biologiques et psychosociaux

Gauchet A

L'Harmattan, 2008, 247 p.

Ce livre présente et analyse les résultats d'une enquête par entretien, réalisée auprès de 127 personnes atteintes par le VIH sous traitement antirétroviral et suivies à l'hôpital. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'observance dans sa globalité et selon une conception biopsychosociale. L'auteur considère que l'observance traduit la mise en place du processus d'adaptation du patient à sa maladie, processus qui peut être remis en cause à tout moment. Ce livre est articulé en deux parties. La première pose le cadre de la recherche. Elle aborde l'observance, ses enjeux et ses déterminants dans l'infection à VIH ainsi que les notions de système de valeurs d'un individu et de changement de valeurs. La seconde rend compte des résultats des recherches : méthodologie du recueil des données ; analyse quantitative (statistiques descriptives, variables socio-démographiques, poids des représentations et des valeurs) ; analyse qualitative (réaction à l'annonce de la séropositivité, stratégies d'adaptation).



Communication et médecine : la prévention du sida auprès des populations migrantes d'origine subsaharienne

Weber O, Sulstarova B, Singy P, Guex P

Lambert-Lucas, 2008, 154 p.

Cet ouvrage interroge les stratégies de communication médicale mises en œuvre en Suisse romande pour répondre à la demande des populations migrantes originaires d'Afrique subsaharienne. Ces populations se heurtent, dans leur accès à l'information relative tant aux soins qu'à la prévention, à des difficultés d'ordre linguistique, social et culturel. À partir d'entretiens réalisés auprès de migrants, hommes et femmes, sont étudiés : le statut des intervenants (personnels de santé, médiateurs communautaires...), les craintes de stigmatisation et de non-confidentialité, le rapport aux langues et les tabous en jeu. La question d'une prévention ciblée et de messages particuliers est abordée.

Des brochures pour les personnes atteintes



Concilier maladie chronique et emploi

Aracat, janvier 2009, 6 p.

Ce dépliant, destiné aux personnes atteintes, est consacré à la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) : objet, utilité, obtention. Il insiste en outre sur le droit à une confidentialité totale sur le lieu de travail.

arcat-sante.org



Vie affective et sexuelle : une brochure pour les personnes séropositives et leurs partenaires

Aids Hilfe, Suisse, 2009, 43 p.

Destinée aux personnes vivant avec le VIH, cette brochure très complète détaille les moyens de protection de la transmission sexuelle du VIH. Elle aborde les infections sexuellement transmissibles (IST), le traitement post-exposition, la vie affective et relationnelle, l'annonce de sa séropositivité à son partenaire, la pénalisation de la transmission du VIH, le désir d'enfant et la contraception. Elle évoque le cas particulier des personnes migrantes, les prises de risques liés à l'usage de substance psychoactive ainsi que les droits et les devoirs des patients. Elle est complétée par un glossaire.

aids.ch

et aussi



La prise en charge précoce de l'infection par le VIH

Fischer H, Delfraissy J-F, Costagliola D, Weiss L, Meyer L, Lewden C, Goetghebuer T, Vittecoq D, Philibert P, Vimond J-M, Ohayon M,

Rouzioux C, Loubière S, Fagard C, Cadore B, Bismuth C
TRT5, Acte de colloque, janvier 2009, 46 p.

Ce document rassemble les communications et les débats de la neuvième Journée de réflexion scientifique du TRT-5, consacrée à la prise en charge précoce de l'infection à VIH. Il s'articule en cinq parties. La première propose des notions de base pour asseoir la réflexion. La deuxième passe en revue les bénéfices et les risques d'un traitement antirétroviral débuté précocement. La troisième retranscrit le débat au sujet des implications sur les pratiques cliniques et sur l'adhésion aux stratégies thérapeutiques. La quatrième est consacrée aux enjeux collectifs de la prise en charge précoce et la dernière rend compte d'une table ronde à propos des politiques publiques de santé en la matière.

trt-5.org

Plan national de lutte contre les hépatites virales B et C 2009-2012

Direction générale de la Santé (DGS), janvier 2009, 87 p.

Après avoir posé le bien fondé d'un nouveau plan de lutte français contre les hépatites virales B et C, ce rapport en détaille les cinq axes stratégiques, objectif par objectif : réduction de la transmission des virus des hépatites B et C ; renforcement du dépistage ; renforcement de l'accès aux soins, amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie des personnes atteintes ; mise en place de mesures adaptées

au milieu carcéral ; surveillance épidémiologique, évaluation et recherche.

sante-jeunesse-sports.gouv.fr

Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie d'infections à VIH

Conseil national du sida (CNS), 2009, 17 p.

Ce rapport sur le rôle du traitement antirétroviral dans la prévention de la transmission sexuelle du VIH s'articule en deux parties. La première passe en revue les bénéfices potentiels ainsi que les limites du traitement dans le cadre de la prévention. La seconde souligne l'importance d'une nouvelle approche de la lutte contre le VIH, tant au niveau collectif qu'individuel, basé sur le respect des droits des personnes et le renforcement des capacités individuelles. Le texte se conclut sur des recommandations.

cns.sante.fr

The impact of the aids pandemic on health services in Africa : evidence from demographic and health surveys

Case A, Paxson C
National Bureau of Economic Research (NBER), Cambridge (États-Unis), 2009, 44 p.

Ce rapport montre l'impact de la prévalence sida sur l'offre de soins dans trois domaines (grossesse, accouchement et vaccination des enfants) depuis 1990 dans 14 pays d'Afrique subsaharienne.

nber.org



Transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant : vers un allaitement sécurisé par les antirétroviraux ?

Esther, 2008, 12 p.

Cette synthèse présente et analyse deux stratégies de prévention de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant lors de l'allaitement : poursuite du traitement antirétroviral chez la mère pour la durée de l'allaitement ou administration à l'enfant d'un traitement antirétroviral selon une approche de type prophylaxie post-exposition.

esther.fr

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. Aujourd'hui, vih.org vous permet en plus de suivre l'actualité du VIH/sida, de réagir, de discuter!

L'équipe de chercheurs, cliniciens de ville et hospitaliers, médecins de santé publique, économistes, documentalistes, journalistes et graphistes qui composent notre équipe éditoriale s'associent pour améliorer la diffusion de la connaissance scientifique, sur un mode encore plus transdisciplinaire et interactif.

Avec le soutien d'organismes publics ou privés, nous pouvons proposer un site et une revue sans publicité, mais **votre participation est indispensable...**

Renvoyez dès aujourd'hui votre demande d'abonnement. En nous soutenant, vous recevrez deux fois par an *Transcriptases*, la revue scientifique de référence en langue française. 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 €	53 €	1 an
	60 €	83 €	2 ans
organismes	53 €	68 €	1 an
	83 €	106 €	2 ans
étudiants	30 €	45 €	1 an
	45 €	76 €	2 ans
abonnements de soutien	76 €	90 €	2 ans

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

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

CROI 2009

- 3 CROI (2009) over**
Gilles Pialoux
- 6 Le point sur abacavir et risques cardio-vasculaires**
Laurence Slama
- 10 La résistance du VIH aux nouvelles classes d'antirétroviraux**
Laurence Morand-Joubert
- 13 Système nerveux et VIH : « Charter » pour la CROI**
Jacques Casnault
- 20 La CROI 2009 vue par le prix Nobel de médecine 2008**
Un entretien avec le Pr Françoise Barré-Sinoussi
- 21 Gros plan sur trois communications orales de l'ANRS**
Christophe Martet
- 23 VIH et coinfection par les hépatites virales**
Philippe Bonnard
- 28 Nouveaux boosters des IP : vers la fin d'un monopole ?**
Hugues Fischer

VHC

- 31 Actualités sur le traitement de l'hépatite C**
*Marc Bourlière, Géraldine Gascou-Tessonier,
Asma Khaloun*

DEPISTAGE

- 35 Tout sur les tests de dépistage rapide**
Constance Delaugerre, François Simon
- 43 ANRS-COM'TEST : évaluation d'un dépistage communautaire auprès des HSH**
*Karen Champenois, Jean-Marie Le Gall,
Yazdan Yazdanpanah*
- 48 Les autotests VIH accessibles via internet : où en sommes-nous en France ?**
Tim Greacen, David Friboulet
- 51 Un modèle d'éradication du VIH pour 2016 ? Théorie versus réalité**
Virginie Supervie
- 55 Prevagay : pour connaître la prévalence du VIH parmi les hommes fréquentant les lieux gays parisiens**
Christophe Martet
- 57 Le traitement comme outil de prévention : l'avis tant attendu du CNS ré-ouvre le débat**
Charles Boncier

PUBLICATIONS

- 60 Nouvelles parutions**
Aude Segond
- 64 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 et les numéros de Transcriptases sont consultables sur vih.org

patrice Tchendjou Tankam
marc Vasseur
nicolas Vignier
laurence Weits
secrétariat de rédaction :
christophe Martet
philippe Périn
compabilité et abonnements :
amanda Baptista
nathalie De Oliveira
conception graphique :
vincent Perrotet
réalisation :
céline Debrene
impression :
Stipa/4M
dépot légal, à parution
ISSN : 1166-5300
commission paritaire : 73/472

abdon Goudjo
jean-baptiste Guillard-Schmid
beatrice Jacquelin
joseph Larmarange
france Lert
stéphane Le Vu
stéphane Lévy
nathalie Lydié
yoann Madec
elise Marsicano
christophe Martet
laurence Morand-Joubert
armelle Pasquet
christophe Piletty
gilles Reguin
anna-Laura Ross
aude Segond
daniel Scott-Algara
caroline Semaille

président de Pistes :
michel Kazatchkine
directeur de la publication :
didier Jayle
directeur administratif :
antonio Ugdos
rédacteur en chef :
gilles Pialoux
rédacteur en chef adjoint :
charles Roncier
comité de rédaction :
bénédicte Aster
pénélope Autret
christophe Broqua
karen Champenois
christine Daniel
agnès Durmor
éric Fleutelot
gustavo Gonzalez-Canali

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@vih.org

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

