

Glossaire

(1) randomisé

Réparti au hasard (méthode utilisée en particulier dans les essais thérapeutiques comparatifs)

(2) naïfs

personnes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

(3) Papillomavirus

Virus responsable de diverses lésions cutanées, surtout chez les personnes immunodéprimées, chez qui il provoque des lésions tenaces, récidivantes et étendues.

(4) Condylome

Lésion génitale sexuellement transmissible d'origine virale, bénigne, indolore, semblable à une verrue

(5) Dysplasie

Anomalie du développement d'un organe ou d'un tissu, entraînant des lésions et un trouble du fonctionnement.

(6) Frottis cervical

Prélèvement et étalement sur une lame de cellules du vagin et du col de l'utérus en vue de leur observation microscopique.

(7) Colposcopie

Examen du vagin et du col de l'utérus à l'aide d'un colposcope (loupe binoculaire fixée sur un spéculum)

(8) AIN (Anal Intraepithelial Neoplasia)

classification similaire à celle des néoplasies (cancers) du col de l'utérus, déterminant le stade d'évolution d'une tumeur maligne.

(9) Prévalence

Nombre de cas de maladie ou de malades, ou de tout autre événement tel qu'un accident, dans une population déterminée

(10) Cytologie

Etude des caractères morphologiques et fonctionnels des cellules

(11) Biopsie anale

Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe (ici au niveau de la paroi anale) à des fins d'examen microscopique

* Cf Voir IT N° 70 juillet-août 99: Des études confirment que les sujets immunodéprimés ont un risque accru de cancer, ainsi que IT N°92 mai 2001 - IT N°93 juin 2001 : Dossier cancers et VIH

** Prise en charge des personnes infectées par le VIH

Rapport 2002 sous la direction du Professeur JF Delfraissy

SPECIAL BARCELONE 2002

placebo du traitement non administré) afin que les traitements soient indiscernables par le patient ou le médecin.

600 patients ont été inclus, ayant en moyenne 279 CD4/mm³ et une charge virale de 4,9 log/ml. Les résultats obtenus ont été identiques dans les deux groupes: 87% d'efficacité (charge virale inférieure à 400 copies/ml), une efficacité également identique (82% versus 81%) si on prend le critère le plus strict d'une charge virale indétectable au seuil de 50 copies/ml. L'augmentation des CD4 à 48 semaines était elle aussi identique (169 versus 167 par mm³).

Environ 9% des patients de chaque groupe ont arrêté le traitement, et le pourcentage d'effets indésirables était similaire. On peut cependant noter que le bras Viread® se distingue du bras Zérit® par une meilleure tolérance métabolique (sur les triglycérides et le cholestérol) et par la quasi-absence de toxicité mitochondriale (neuropathie

périphérique, lipodystrophie, acidose métabolique).

Cette étude apporte clairement la preuve de l'intérêt de Viread® en traitement de première intention. On note que Sustiva® était utilisé dans les combinaisons thérapeutiques des deux groupes traités. Or ce médicament apparaît actuellement comme un des plus puissants en traitement de première intention et il est possible que la puissance de Sustiva® ait en quelque sorte «écrasé» une faible différence possible entre Viread® et Zérit®, dans un sens ou dans l'autre. Mais cela n'enlève rien à la qualité de l'étude ni à la pertinence de ses conclusions.

Viread® devrait rapidement trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique pour les traitements de première intention, après un premier échec thérapeutique ou en remplacement d'un autre d'autant plus qu'il semble relativement «robuste» devant le risque d'apparition de mutations de résistance réduisant son

efficacité. Ceci signifie que, donné en monothérapie (cela a été le cas dans une étude au début du développement, mais ne doit bien sûr pas être envisagé dans une prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH), on n'observe pas au bout de quelques semaines d'apparition de mutations de résistance, comme c'est le cas pour d'autres médicaments, tels les inhibiteurs non nucléosidiques. De telles propriétés peuvent permettre d'envisager l'utilisation du ténofovir dans d'autres contextes, originaux et (qui sait?) peut-être prometteurs, qui ont été évoqués à Barcelone : utilisation dans un gel vaginal dans le but de prévenir la transmission du VIH, ou en prise orale quotidienne en prévention de la contamination dans des populations très exposées. Mais ceci est une autre histoire, de même que son utilisation potentielle chez les patients infectés par le VIH et le VHB, sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir...

SPECIAL BARCELONE 2002

Péril dans le canal anal ?

par Franck Rodenbourg
frank.rodenbourg@wanadoo.fr

Au cours de la session des « late breakers » le Dr Palefsky (Université de Californie, San Francisco) a présenté une étude de suivi prospectif de l'état de la paroi anale d'hommes homosexuels séropositifs issus de deux cohortes et de l'impact de la multithérapie antirétrovirale sur d'éventuelles anomalies tissulaires anales.

Il est établi que le risque de cancer anal chez les hommes homosexuels séropositifs est 37 fois plus élevé que parmi les hommes homosexuels séronégatifs*. Ces cancers sont en général l'issue d'une infection par le papillomavirus⁽³⁾ (HPV). Ce virus, dont il existe des dizaines de sous-types, est souvent transmis par contact sexuel lorsqu'une lésion d'un partenaire infecté entre en contact avec une muqueuse d'un partenaire non infecté.

Le HPV est notamment la cause d'apparition de condylomes⁽⁴⁾ (aussi appelés « crêtes de coq ») au niveau génital aussi bien chez la femme que chez l'homme. C'est une manifestation bénigne de l'infection par HPV qui se traite relativement facilement.

Chez les femmes, ce virus peut causer des anomalies (dysplasies⁽⁵⁾) au niveau du col de l'utérus, pouvant évoluer vers un cancer. L'évolution est fortement corrélée avec le niveau de cellules T4 et depuis 1993 le cancer du col de l'utérus, comme d'ailleurs celui de l'anus, est classé comme une pathologie définissant le

stade sida. Ainsi les recommandations** de prise en charge des femmes séropositives sont de pratiquer un examen gynécologique complet annuel avec frottis cervical⁽⁶⁾ et si possible une colposcopie⁽⁷⁾. Ces mêmes recommandations proposent d'appliquer aux personnes ayant des rapports sexuels anaux réceptifs une surveillance proche de celle du cancer du col chez la femme, en pratiquant une anoscopie annuelle. L'apparition d'un cancer est normalement précédée par des modifications tissulaires

SPECIAL BARCELONE 2002



L'apparition d'un cancer anal est normalement précédée par des modifications tissulaires détectables dans la paroi anale.

que la prévalence⁽⁹⁾ de stade AIN II et III augmente rapidement parmi la population de séropositifs ayant moins de 200 cellules T4/mm³ en comparaison avec une population ayant plus de 500 T4/mm³. Cette évolution a été montrée sur un graphique de suivi sur quatre ans du groupe sans traitement antirétroviral (ces hommes ont été étudiés entre 1991 et 1994).

Ensuite Palefsky a montré les résultats de suivi de son groupe sous traitement anti-rétroviral. Il s'agit de 357 hommes homosexuels recrutés pour cette cohorte entre 1998 et 2000.

Au moment du recrutement 13% des participants avaient une cytologie⁽¹⁰⁾ AIN III, 39% AIN II, 29% AIN I, 3% indéterminée et seulement 10% présentaient une paroi anale normale.

Plus inquiétant, au cours du suivi dans le temps le fait de prendre un traitement antirétroviral

d'anomalies tissulaires anales. Mais il est sûr qu'il ne la ralentit pas et que les multithérapies antirétrovirales n'ont pas d'impact bénéfique sur l'incidence des cancers anaux comme on le constate pour d'autres types de cancers liés à l'infection à VIH.

Cette étude ne dit rien sur le temps moyen d'évolution d'un stade AIN III vers un carcinome anal, délai qui chez le sujet non-séropositif est de plusieurs années. Cependant ces données suggèrent une incidence importante d'anomalies tissulaires anales chez les hommes homosexuels séropositifs (aux pratiques sexuelles réceptives). On peut se demander si la recommandation «qu'il semble raisonnable de proposer aux personnes ayant des pratiques de rapports sexuels anaux réceptifs une surveillance proche de celle des cancers du col, avec une anoscopie annuelle» ne devrait pas être renforcée.

De même que le suivi gynécologique de la femme séropositive, le suivi anal des hommes homosexuels séropositifs apparaît comme un impératif. A fortiori, lorsqu'on sait qu'une éventuelle anomalie tissulaire importante ou un cancer seront d'autant mieux pris en charge qu'ils seront détectés plus tôt.

En effet, le contexte du cancer anal chez le séropositif est lui-même inquiétant : une équipe de Bichat a publié une étude au mois de février qui met en évidence un pronostic moins favorable chez le sujet infecté.

La conclusion de leur travail se terminait par les mots suivants : «Le pronostic du cancer épidermoïde du canal anal est moins bon chez les malades VIH positifs en raison d'un stade tumoral plus avancé, d'un état général et d'une immunité systémique plus altérés au moment du diagnostic et d'une moins bonne réponse thérapeutique au traitement du cancer. Le dépistage des lésions précancéreuses et les protocoles thérapeutiques doivent être évalués sur ce terrain».

Il existe une incidence importante d'anomalies tissulaires anales chez les hommes homosexuels séropositifs (aux pratiques sexuelles réceptives)

détectables dans la paroi de l'anus. Ces modifications sont appelées néoplasies intraépithéliales anales et elles sont, similairement aux dysplasies du col de l'utérus, classées par catégorie de gravité de AIN⁽⁹⁾ I à AIN III. Le troisième stade présente un risque important d'évolution vers un carcinome (un type de cancer).

L'étude du Dr Palefsky a été réalisée dans un contexte où les multi-thérapies antirétrovirales ont donné lieu depuis 1996 à une régression importante de cancers liés au sida comme le sarcome de Kaposi et le lymphome non-hodgkinien, alors que l'incidence des cancers anaux semble au contraire augmenter.

Dans l'étude de Palefsky deux groupes ont été comparés, un groupe sans traitement antirétroviral et un groupe avec traitement antirétroviral.

Un premier constat, qui vient confirmer ce que d'autres études ont déjà établi précédemment, est

hautement actif s'accompagnait d'un risque de progression plus élevé vers le stade AIN II et III. Le risque statistique va en augmentant dans le temps. Ainsi le risque d'avoir un AIN III est 2,6 fois plus élevé chez les hommes séropositifs sous traitement comparé à ceux sans traitement (toutes choses – notamment niveau de cellules T4 – étant égales par ailleurs). Le niveau de la charge virale du VIH par contre était statistiquement sans incidence sur le risque de progression dans cette étude. D'autres facteurs de risques retrouvés dans cette étude étaient le nombre de types différents d'HPV (les tests ont permis d'identifier 39 types différents), la charge virale HPV (par biopsie anale⁽¹¹⁾) et bien sûr la présence ou non d'HPV.

Palefsky a cependant conclu que son étude ne permettait pas d'affirmer que le traitement antirétroviral favorise effectivement l'évolution

Relation de cause à effet...?

Lorsque l'orateur, en cette fin de conférence de Barcelone, a fini d'exposer ses résultats sur l'augmentation du risque de cancer anal chez les séropositifs au VIH traités par rapport à ceux qui ne prennent pas de traitement (à niveau immunitaire comparable), un silence consterné et incrédule a accueilli ses conclusions... Certes, il faudra d'autres études pour confirmer ou infirmer cette constatation, et il est trop tôt pour avancer une explication. Tout au plus peut-on risquer des hypothèses.

La constatation d'un lien entre deux phénomènes n'implique pas un facteur de causalité entre les deux. Autrement dit, les médicaments ne sont pas forcément la cause de cette augmentation de risque (si elle est confirmée).

Peut-on par contre imaginer que les séropositifs traités, ayant pour la plupart d'entre eux une charge virale faible ou indétectable, se croient (pour certains) moins à risque de transmission du VIH et auraient plus facilement des rapports homosexuels non protégés? Plusieurs éléments pourraient aller dans ce sens :

- la plus grande diversité des souches de papillomavirus retrouvée comme facteur de risque de progression du cancer anal chez ces hommes séropositifs lors des prélèvements, témoignant vraisemblablement de contaminations sexuelles répétées.

- l'analogie avec le cancer du col utérin chez la femme, lui-même considéré comme ayant fréquemment comme facteur causal le papillomavirus ; on sait depuis longtemps que l'apparition de ce cancer est lié au nombre de partenaires sexuels.

Dans tous les cas les résultats de cette étude fournissent un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation de préservatifs dans les relations sexuelles anales réceptives que l'un ou les deux partenaires soient séropositifs au VIH ou pas.