

14^{ème} CONFÉRENCE SUR LES RÉTROVIRUS ET LES INFECTIONS OPPORTUNISTES

Un congrès prolifique

Recherche fondamentale, nouveaux médicaments, physiopathologie, complications, prophylaxie, recherche-action au Sud, la CROI 2007 a été particulièrement prolifique. À la lumière de cette foison de résultats, il convient aussi de revoir les stratégies de la lutte contre le sida par une analyse des déterminants de l'épidémie. C'est ce qu'ont proposé un certain nombre de participants à la conférence américaine au cours des symposiums de la semaine.

Pour être efficace, la lutte contre le sida se doit de s'intéresser au monde et de prendre en compte des aspects qui dépassent le seul champ de la médecine. Anne Johnson du University College de Londres explique que, pour identifier les déterminants de l'épidémie en Europe, il faut s'intéresser au comportement des populations autant qu'à la biologie des organismes. Les interventions destinées à contrôler l'épidémie, fortement influencées par l'environnement socio-économique, modifient la niche écologique qu'occupe le sida.

Contrôler l'épidémie

L'épidémie en Europe a beaucoup évolué en vingt-cinq ans. À l'ouest, l'incidence a atteint son paroxysme au début des années 90. Avec l'arrivée des antiprotéases, elle a fortement chuté puis s'est stabilisée. À l'Est où l'épidémie flambe surtout chez les usagers de drogues depuis le début du troisième millénaire, elle est encore incontrôlée. À l'Ouest c'est la transmission hétérosexuelle qui domine, représentant la moitié des nouveaux cas.

Cependant chez les gays, rapportée à l'importance de ce groupe dans la population, la contamination est toujours beaucoup plus élevée. À l'Est, la prédominance de la contamination chez les usagers de drogue masque une transmission sexuelle en forte progression. Elle s'installe à la faveur de changements socio-économiques favorisant le développement du marché de la drogue et de l'industrie du sexe, dans un contexte de censure sociale, de progression de la pauvreté et d'absence de réponse publique en matière de santé. La migration est aussi un facteur déterminant, que ce soit à l'intérieur de l'Europe ou avec l'Afrique : les migrants sont partout désavantagés, pour l'accès aux soins, cause de retard au diagnostic, ainsi que sur le plan socio-économique.

Si l'allongement de la durée de vie des séropositifs en augmente le nombre, les traitements efficaces réduisent fortement leur infectivité



Les déterminants comportementaux sont partout les mêmes. L'abaissement de l'âge des premiers rapports sexuels et l'augmentation du nombre de partenaires, hétérosexuels ainsi que gays, sont autant de facteurs objectifs d'augmentation du risque de transmission du VIH. À cela s'ajoute le développement de nouveaux réseaux de rencontres tel l'Internet. Mais le plus inquiétant est probablement l'augmentation du nombre de gays déclarant avoir eu des relations non protégées comme le rapportent toutes les enquêtes en Europe de l'Ouest.

Une équation pas si simple...

Les déterminants biologiques sont bien connus. Si l'allongement de la durée de vie des séropositifs en augmente le nombre, les traitements efficaces réduisent fortement l'infektivité des séropositifs. Cependant, plusieurs facteurs importants viennent perturber la simplicité de cette équation.

Le nombre de séropositifs qui ne connaissent pas leur statut reste très important. Pour autant, la réduction de cette fraction aurait vraisemblablement pour conséquence d'augmenter la proportion de séropositifs non traités, ce qui revient biologiquement au même et renvoie la prévention au champ comportemental. Le rôle que joue la transmission par les personnes en période de séroconversion reste encore peu connu. Bien que l'on ait montré pendant cette période un risque de transmission au moins dix fois supérieur à ce qu'il est ensuite, il est très difficile d'en comprendre l'impact sur la dynamique de l'épidémie (voir notre article page 6).

L'émergence des IST

L'émergence des infections sexuellement transmissibles en Europe de l'Ouest, et particulièrement chez les gays, joue un rôle important dans l'entretien de l'épidémie. Les cas de syphilis, de lymphogranulomatose vénérienne et de gonorrhées sont en nette augmentation en Europe depuis le début 2000. Selon Judith Wasserheit de l'Université de Washington à Seattle, la recherche de ces vingt dernières années a montré que le risque de transmission du VIH est deux à cinq fois plus important en présence d'autres infections sexuellement transmissibles. Le traitement des IST serait-il capable de réduire l'incidence du VIH ? Les essais randomisés ont du mal à le montrer. Mais des études plus peti-

tes ont conclu à une importante réduction de l'incidence du VIH lorsque l'on soigne correctement les infections sexuellement transmissibles.

De plus en plus de résistances

Les virus résistants transmis représentent jusqu'à 15% des nouvelles contaminations en Europe. De ces chiffres, Susan Little, de l'Université de Californie, nous dit qu'ils sont largement sous-estimés à cause de l'utilisation de tests de résistance trop peu sensibles. Elle montre aussi que ces résistances transmises persistent très longtemps dans les cellules des personnes infectées. Elles ne modifient que peu le cours de la maladie, mais ont une influence sur la charge virale : les niveaux atteints sont plus élevés pour des résistances aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse et plus faibles pour les résistances aux antiprotéases. Mais surtout, la durée pour atteindre le contrôle de la charge virale sous traitement est plus longue et le risque d'échappement plus élevé. Les résistances croisées limitent le potentiel des traitements même lorsqu'ils sont choisis en fonction des profils de résistance. C'est pourquoi la chercheuse recommande une utilisation en routine des tests de résistance dès le diagnostic de l'infection par le VIH.

Les déterminants de l'épidémie résident aussi dans l'organisation des services de santé, aussi bien pour la prise en charge que pour la prévention, par l'importance des structures de dépistage, l'implantation des programmes de réduction des risques ou d'intervention comportementale. Si la France est dans le peloton de tête pour les propositions de dépistage, ce service est très variable partout ailleurs en Europe. Pourtant le taux de personnes non diagnostiquées semble assez uniforme, évalué environ à un tiers de ceux qui connaissent leur diagnostic, dans l'ensemble du continent. L'accès aux structures de soins et aux traitements peut être considéré comme satisfaisant en Europe de l'Ouest. Cependant, pour certaines populations marginalisées par la migration et la précarité, cet accès est insuffisant et constitue un terrain favorable à la dissémination du virus.

Spécificité féminine...

En matière de suivi et de traitement de l'infection, la recherche a, semble-t-il, exploré beaucoup de pistes. Mais elle l'a fait surtout avec ses habitudes,

voire sous l'influence des modèles socioculturels de ses mandarins les plus influents. Cela suffit-il à expliquer que le sida et ses traitements soient avant tout étudiés chez les hommes et que la question des femmes se résume souvent à celles des mères ? Outre la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, Shahin Lockman, du Brigham and Women's Hospital de Boston, a aussi abordé la question du traitement antirétroviral chez les femmes en dehors du contexte de la grossesse.

Son constat est sévère : il y a des lacunes dans nos connaissances, on ne sait pas quelle est la meilleure stratégie de traitement pour une femme, on manque de données approfondies chez les femmes sur les toxicités médicamenteuses et les interactions avec la contraception hormonale. Bien qu'on ait observé une tendance à un taux de lymphocytes CD4 plus élevé et une charge virale plus faible chez les fem-

On a observé une tendance à un taux de lymphocytes CD4 plus élevé et une charge virale plus faible chez les femmes, sans en connaître l'explication



mes, on n'en connaît pas l'explication, et ces différences ne modifient ni l'évolution clinique, ni les recommandations de prise en charge. Dans les essais thérapeutiques, la faible participation des femmes ne permet pas de distinguer de différences. Tout au plus a-t-on observé une réponse plus rapide et plus soutenue, mais aussi une mortalité accidentelle plus élevée et, plus récemment, une meilleure réponse des femmes au traitement.

Sur le plan pharmacocinétique, on a observé chez elles dans plusieurs essais cliniques des concentrations maximales plus élevées de médicaments tels que la névirapine, l'efavirenz et certaines antiprotéases. Cela pourrait expliquer la fréquence plus élevée des effets indésirables, particulièrement les neuropathies, les pancréatites et les acidoses lactiques, ainsi que des changements de traitement plus fréquents pour toxicité chez les femmes prenant un traitement comportant des nucléosides. Des perturbations de la fonction rénale ont parfois été observées, mais les conclusions divergent, laissant penser qu'on n'a peut-être pas assez exploré la question. La toxicité hépatique de la névirapine est apparue onze fois supérieure chez les femmes ayant plus de 250 CD4 par rapport aux hommes, et le nombre de rash* est trois à sept fois plus élevé. Pourtant ce médicament est toujours très utilisé pour la prévention de la transmission materno-fœtale.

Pour ce qui concerne les lipodystrophies, les études réalisées manquent trop souvent de puissance pour estimer les différences entre sexes. Néanmoins, l'accumulation de graisses au niveau thoracique et abdominal, ainsi que les lipoatrophies périphériques, semblent plus fréquentes chez les séropositives. Enfin, les antirétroviraux sont responsables d'une diminution de la densité osseuse, y compris chez les femmes ménopausées. Il est regrettable que ces études n'incluent trop souvent que des hommes et n'étudient pas la question spécifique des femmes.

L'abondante moisson de cette CROI 2007 ne doit pas nous faire oublier qu'il reste encore de nombreuses pistes à explorer pour améliorer le sort des personnes atteintes, et combattre plus efficacement l'épidémie de sida aussi bien en France que dans le monde.

PAR HUGUES FISCHER

hfischer@noos.fr

* **Rash** : Éruption, rougeur fugitive ressemblant à celles de la scarlatine, qui peut survenir au début de certaines affections essentiellement virales et s'accompagne de fièvre ou qui peut témoigner d'une intolérance médicamenteuse.