



Transmission du VIH

**L'aventure
intérieure**

transmission contamination prévention

La 69^{ème} Réunion publique d'information « la transmission du VIH, pourquoi (pas) moi ? » s'est tenue au Centre Wallonie Bruxelles le 25 juin dernier. Cette réunion portait autant sur des sujets médicaux que dans le domaine de la prévention. Elle a permis de débattre non seulement de ces questions mais aussi plus largement de l'actualité liée à l'épidémie de sida.

Ces derniers mois, le milieu de la recherche a provoqué quelques mini séismes et polémiques dans le domaine de la prévention suite à diverses communications : d'une part, les déclarations suisses faites fin novembre sur la transmission du VIH au sein des couples sérodifférents, et officialisées par la Commission Fédérale Suisse de Santé Publique fin janvier 2008 (lire encadré page 22) ; ensuite, les avancées en recherche biomédicale, notamment sur la circoncision* ; enfin, plus largement, la promotion actuelle des nouveaux moyens de réduction des risques de transmission sexuelle qui multiplient les messages de prévention en ne limitant pas ceux-ci au seul port du préservatif. En général, la plupart de ces annonces restent dans le monde scientifique, médical et associatif mais parfois elles arrivent à en sortir, et c'est tant mieux, mais elles ne sont pas toujours retranscrites de la meilleure façon, laissant alors la place à de fausses croyances.

Pour répondre aux questions qui se sont posées à la suite de certaines déclarations, trois spécialistes sont venus lors de notre 69^{ème} RéPI et nous ont permis de mieux comprendre les mécanismes et les enjeux de la transmission du VIH. Du côté de la salle, des responsables associatifs, des militants d'Act Up travaillant dans la commission prévention ou traitements & recherche, des membres d'autres associations, des personnes représentant les séropositifs dans différentes instances étaient présents dans la salle pour répondre aux questions, et donner le point de vue des malades, qui dans ces débats est souvent oublié. Certains propos des uns et des autres n'ont pas manqué de provoquer le débat. Une RéPi captivante.

Lire les articles de Protocoles n°47
[www.actupparis.org/
article3006.html](http://www.actupparis.org/article3006.html)
et Action n°108
[www.actupparis.org/
article3027.html](http://www.actupparis.org/article3027.html)

Morgane Bomsel

La Docteur Morgane Bomsel, immunologue et biologiste à l'Institut Cochin, nous a parlé des portes d'entrée du virus et de l'immunité des muqueuses, points essentiels pour la compréhension des mécanismes de transmission du VIH.

Elle nous a expliqué comment le virus entre dans le corps par transmission sexuelle, à travers le tractus* génital mâle ou femelle, une thématique à laquelle peu de chercheurs en biologie s'intéressent alors que le VIH est transmis à plus de 85 % au cours de rapports sexuels.

Entre muqueuses et épithéliums,

Le premier environnement que rencontre le virus est le tractus génital ou le tractus gastro-intestinal. Pour comprendre les mécanismes de transmission, il est primordial de s'intéresser à la physiologie de ces sites recouverts par un tissu muqueux, lui-même formé d'un épithélium*. Ces muqueuses sont organisées de manière différente selon leur localisation. Le rectum et l'endocol* de l'utérus sont formés d'une seule couche de cellules épithéliales, maintenue jointive par un système de protéines qui rend cette monocouche imperméable. On trouve dans l'anus, le vagin ou l'exocol de l'utérus des épithéliums qui sont formés de plusieurs couches de cellules épithéliales, empilées les unes sur les autres. Ces épithéliums pluristratifiés (avec plusieurs couches de cellules épithéliales) sont plus épais. En plus des cellules épithéliales, on trouve des cellules dendritiques dites de Langerhans qui initient la réponse du système immunitaire et ont pour fonction de protéger ces surfaces. Les cellules de Langerhans sont très mobiles et sont capables de traverser les multicouches de cellules épithéliales pour arriver en surface et capter les éléments pathogènes qui pourraient arriver de l'extérieur dans ces zones. Ce sont des cellules très importantes puisqu'en général, ce sont les premières à être en contact avec le virus.

Voyage intérieur

Aujourd'hui, à propos de la transmission du virus dans les muqueuses génitales et au niveau de l'anus-rectum, on sait que :

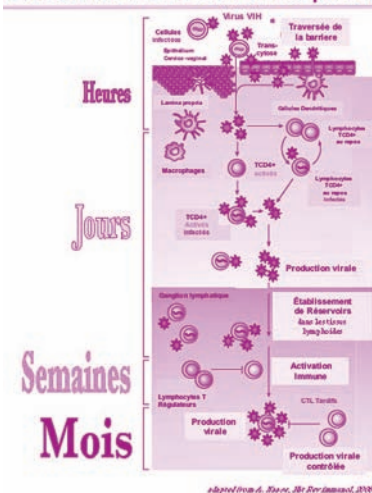
- pour traverser les épithéliums constitués d'une seule monocouche, le virus est capable d'entrer dans les cellules épithéliales comme dans un ascenseur. Par une succession de vésicules le virus passe d'un compartiment à l'autre, jusqu'à se retrouver de l'autre côté de la muqueuse. A ce moment-là, comme pour un ascenseur quand la porte s'ouvre, le virus est largué de l'autre côté et rencontre des cellules dendritiques qui le capturent et migrent vers un ganglion, ce qui provoque la dissémination de l'infection.
- pour les épithéliums pluristratifiés, la situation est un peu différente. Le virus ne pénètre pas dans les cellules épithéliales qui, à priori, ne sont pas infectées. Il attire probablement les cellules de Langerhans qui vont initier la réponse immune, et c'est à

Ensemble de conduits ou de viscères creux appartenant à un ensemble anatomique.

Revêtement constituant toutes les surfaces externes de l'organisme, il est constitué de cellules de taille et de forme très variables, sans substance intracellulaire ni vaisseaux.

Endocol : partie interne de l'orifice situé au centre de l'utérus qui mène vers l'intérieur de celui-ci.

Pénétration du VIH dans les muqueuses



Adapté de *Journal of Virology*, 2008, 82(12), 5500-5508

l'intérieur de ces cellules, qui peuvent traverser les multicouches épithéliales, que le virus passe de l'autre côté. Ces cellules ne sont pas forcément infectées, mais étant activées, elles vont également migrer vers les ganglions proximaux, où elles vont rencontrer les cellules T CD4+, les infecter et ainsi disséminer l'infection.

Le mécanisme de passage à travers l'épithélium monostratifié s'appelle transcytose, et prend de 30 à 60 minutes. La migration des cellules dendritiques hors de l'épithélium pluristratifié se déroule probablement en une à deux heures. Si on veut agir, il faut donc le faire très vite. En cas de brèche de l'épithélium du rectum, donc d'un contact direct avec le sang, le virus peut alors infecter directement les CD4.

Des réservoirs ignorés

Les sécrétions génitales peuvent contenir des virus isolés (virus libre) et/ou des cellules infectées capables de relarguer de nouveau virus. Cela vaut pour le sperme, comme pour les sécrétions cervico-vaginales, ou même, si on considère la transmission mère-enfant, le colostrum ou le lait maternel, et également probablement les sécrétions rectales. En ce qui concerne la transmission sexuelle, on trouve dans l'éjaculat d'un homme séropositif, environ 500 000 cellules potentiellement infectées par le virus.

Ce qui est nouveau dans les connaissances et très important, c'est le rôle des cellules infectées dans la transmission. Jusqu'à présent, la grande majorité des études ont été menées avec des virus libres ou des particules virales, en éliminant les cellules infectées pourtant capables de former ces particules virales. Certains groupes de recherche commencent cependant à s'y intéresser. L'autre connaissance relativement récente, mais pas encore bien étudiée, concerne ce qui se passe dans les muqueuses et sous-muqueuses. Sans qu'on connaisse tous les mécanismes en cause, le virus pourrait aller directement infecter les CD4 présents dans la sous-muqueuse vaginale des épithéliums pluristratifiés. Il est donc important d'étudier les autres muqueuses dont les chercheurs savent peu de choses.

Le cycle viral

Pour mieux comprendre l'importance des cellules infectées dans la transmission du virus, rappelons quelques éléments du cycle viral* du VIH. Le virus est une particule enveloppée d'une membrane, qui ne peut se reproduire seul. Il va donc se lier à des récepteurs spécifiques au niveau des lymphocytes T CD4+. Après la fusion entre la membrane du virus et celle de la cellule qui va répliquer le virus (la cellule hôte ou cellule T), le mécanisme de réplication peut commencer ; il va permettre aux protéines virales d'être synthétisées puis assemblées à la membrane de la cellule infectée. L'extension de la membrane, dans laquelle sont implantées les protéines et la glycoprotéine d'enveloppe du virus, bourgeonne alors, devenant une nouvelle particule virale entourée d'une membrane qui contient les protéines virales mais qui embarque, en même temps, quelques protéines de la cellule hôte. Ce virion* va pouvoir infecter une cellule saine, et c'est par ce mécanisme de réplication que l'infection se propage.

Si le virus libre peut se propager, les cellules infectées sont elles-mêmes capables d'avoir des interactions avec des cellules saines non-infectées. La rencontre s'appelle la synapse virologique : sur la zone de contact entre les deux cellules apparaissent des particules virales libres qui sortent de la cellule infectée et très vite fusionnent avec le lymphocyte T sain. De telles synapses se forment également avec des macrophages. Dans les laboratoires de recherche, on sait depuis plus de dix ans que les cellules infectées transmettent bien mieux l'infection mais, pour des raisons techniques, ces cellules ont été un peu négligées en ce qui concerne la physiopathologie. Ces types de synapses, comme entre une cellule dendritique infectée par le VIH et les lymphocytes, ont été mises en évidence dans les tubes à essai, mais récemment, ce même type de conjugaisons, capables de transmettre des virus, a été visualisé dans des tissus.

Dans le cadre des cellules épithéliales des muqueuses, on sait que les cellules infectées, quand elles rencontrent la surface des muqueuses, sont non seulement capables d'interagir, mais aussi de présenter un bourgeonnement du virus dirigé vers la surface épithéliale : les virus produits à l'interface peuvent alors entrer massivement dans la cellule épithéliale. Ce genre de contact est connu en biologie, mais ce qui est



Particule virale complète au moment de son émission par la rupture de la membrane de la cellule infectée.

important ici, c'est que non seulement le virus est transmis de manière privilégiée, plus rapide et protégée, mais également que les cellules, en se touchant, sont capables de se transmettre des signaux. Ce qui veut dire que si on veut bloquer l'entrée du virus dans les muqueuses ou dans les cellules épithéliales, il faut non seulement tuer le virus ou le bloquer, mais aussi tenir compte que la cellule infectée n'est pas neutre. Cela complique les choses. Le groupe français de Roger Legrand commence à faire des essais pour comprendre ce qui se passe et avoir un modèle pour tester des antirétroviraux ou des microbicides en effectuant une infection rectale chez le macaque.

Des hommes...

Le prépuce est un tissu cutanéomuqueux qui recouvre le gland. Il est formé d'un épithélium pluristratifié, avec des cellules de Langerhans qui initient la réponse immune. Le mécanisme est-il le même pour le prépuce que pour les autres épithéliums pluristratifiés ? Plusieurs études ont montré un lien entre l'absence de contamination de l'homme et la circoncision. Le prépuce a deux faces : interne et externe. La partie externe est recouverte d'une épaisse couche de kératine, sorte de barrière filandreuse, beaucoup plus épaisse que la face interne. Des expériences d'infection virale en laboratoire (in vitro) ont permis de voir qu'après une heure, des synapses virologiques se forment et que des particules virales sont produites. Le modèle que l'on peut en tirer est tout à fait préliminaire et ne concerne que les premières heures de la transmission, in vitro. Les cellules infectées forment une synapse avec la surface du prépuce interne ; les virus attirent très rapidement des cellules de Langerhans qui sont capables de migrer vers l'intérieur du tissu, où elles rencontrent les CD4 présents dans les muqueuses. Le complexe, après une heure, serait capable de migrer hors de la muqueuse pour disséminer l'infection vers les ganglions. Par contre, dans le prépuce externe, la situation pourrait être un peu différente. La couche épaisse de kératine à la surface du prépuce externe serait une barrière efficace pour la pénétration du virus attirant des cellules de Langerhans, qui seraient alors capables d'internaliser le virus et peut-être de le dégrader. Ce qu'il faut retenir, c'est que pour bloquer l'infection, il faut aller très vite. Une ou deux heures après, il y a déjà suffisamment de virus pénétrés dans la surface des tissus pour que ça soit plus difficile à bloquer. Reste à savoir pourquoi et comment le virus infecte les hommes circoncis, sans qu'on en soit sûr, l'urètre pourrait être un site d'entrée.

Toutes ces expériences ont été faites avec juste du virus et des tissus du prépuce, mais les chercheurs ont beaucoup de mal à intégrer que, dans la vraie vie, le virus n'est pas juste du virus ou des cellules infectées mis dans un milieu de culture. L'infection se fait en présence de fluides génitaux, que ce soit du liquide séminal, des sécrétions rectales ou cervico-vaginales. Peu de choses sont connues sur le rôle de ces fluides sur les muqueuses et a fortiori sur la transmission du virus.

... aux femmes

D'après les derniers résultats d'études, lorsque le liquide séminal arrive dans le vagin, il induit la production de molécules par les cellules épithéliales de la muqueuse vaginale, qui permettent d'attirer les cellules de Langerhans afin de capter le danger, d'attraper l'intrus pour le détruire, ou d'initier une réponse immune. Dans le même temps, on constate une infiltration transitoire de toutes sortes de leucocytes, comme des neutrophiles, des macrophages ou des cellules dendritiques. En ce qui concerne le rôle du liquide séminal dans l'infection, très peu de données existent et elles sont contradictoires. Dans son laboratoire, Morgane Bomsel a mélangé du liquide séminal d'hommes séronégatifs à des sécrétions vaginales de femmes séropositives. Les résultats encore préliminaires montrent que la présence de fluides génitaux diminue d'environ par deux l'efficacité du passage du virus.

En outre, certaines spécificités des femmes peuvent diminuer les risques de transmission. Des mécanismes de défense de l'immunité innée se mettent en place très rapidement quel que soit le pathogène. Il s'agit de toute une série de molécules de différentes catégories, comme les chimiokines*, les défensines*, les interférons*, et des inhibiteurs de protéase. De plus, les sécrétions vaginales ont un pH acide et la flore vaginale peut sécréter de l'eau oxygénée, ce qui n'est pas forcément très bon pour les cellules infectées, ni pour le virus libre. Sous l'influence des hormones,

Chimiokine ou chémokines : molécules proches des cytokines dont le rôle est d'attirer les cellules chargées de la défense de l'organisme sur les sites de la réponse immune et de la réaction inflammatoire. Il existe plusieurs familles de chémokines.

Les défensines constituent une famille de peptides antimicrobiens naturels largement impliqués dans l'immunité non spécifique, ou innée. Chez l'homme, ces petits peptides possèdent un large spectre d'activité antimicrobienne. Non seulement les défensines jouent un rôle prépondérant dans les pathologies infectieuses, mais également modulent la réponse inflammatoire.

Les interférons sont des glycoprotéines qui jouent un rôle important dans les mécanismes de défense non spécifiques de l'organisme. Il existe plusieurs variétés d'interférons (a, b, g), ils font partie des cytokines.

l'épaisseur de la muqueuse vaginale peut varier, une épaisseur importante rendant le passage du virus plus difficile. Mais, il y a aussi des facteurs qui augmentent le risque de transmission, comme la fragilisation de l'épithélium vaginal, mais ceci est valable pour n'importe quel épithélium de surface. Cet étiolement peut être provoqué par la dérégulation hormonale, par l'effet d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) ou survenir après des rapports entraînant la rupture de l'épithélium. La sécheresse vaginale ou les inflammations sont autant de mécanismes qui provoquent la migration des cellules du système immunitaire, premières cibles à être infectées par le VIH, vers la surface de la muqueuse.

L'exemple des microbicides

Les premières pistes de recherche se sont concentrées sur le virus libre. La cible semble évidente, c'est la surface du virus. Les produits essayés chez les femmes sont essentiellement des molécules non spécifiques qui se lient à la surface du virus, soit pour des raisons chimiques, soit pour des raisons de structure, soit pour le détruire en s'intégrant dans la membrane virale. Mais le problème de toutes ces molécules, c'est qu'elles agressent la muqueuse elle-même.

Une deuxième piste concerne des agents qui peuvent être des anticorps spécifiques ou toutes sortes d'agents spécifiques ayant comme objectif le blocage du mécanisme d'entrée*. Ces options n'ont pas encore été essayées chez les femmes. Le travail actuel sur les microbicides consiste à utiliser des antirétroviraux dirigés spécifiquement vers le virus à la surface, mais aussi lorsqu'il a pénétré la muqueuse, sans attaquer cette dernière.

La fellation

Une étude a été faite pour montrer que le virus pouvait aussi passer par la muqueuse de l'œsophage. En effet, les muqueuses gastro-intestinales, que ce soit au niveau du rectum ou plus haut dans l'œsophage, sont à peu près les mêmes en terme de structure. Il n'y a donc pas de raisons de penser que ça se passe différemment ; la seule différence ce sont les brèches courantes. La structure de la muqueuse buccale ressemble plus à celle du vagin, pluristratifiée mais plus épaisse, et cette entrée contient plus de facteurs naturels de l'immunité innée capables de bloquer la transmission. De ce fait, on trouve dans la salive une production locale de toutes sortes d'inhibiteurs de protéases (de l'organisme, pas du VIH), de défensines, de chimiokines capables de bloquer la pénétration virale. La pénétration est donc plus difficile, mais elle reste possible, notamment par des brèches, comme les aphtes qui permettent un accès direct au sang.

La présence de virus dans la salive est attestée, mais on sait que le virus est en moins bon état. Si la salive est effectivement moins infectieuse à cause du grand nombre d'enzymes qu'elle contient, on y trouve du virus, particulièrement chez les gens qui saignent, mais aussi des lymphocytes CD4 infectés. Un certain nombre d'études commencent à montrer que l'infection par les fellations n'est pas un mythe mais bien une réalité. Tout cela est à prendre en considération avec l'éjaculat, et à mettre en rapport avec les quantités de sperme et de salive et son pouvoir neutralisant. Parmi les cellules dans les sécrétions qui pourraient contenir du virus – et donc le transmettre au niveau du rectum, du vagin ou du pénis – se trouvent des cellules de Langerhans, des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes infectés, qui sont autant de réservoirs mis en contact avec une muqueuse non infectée, prêtes à s'y attacher et à relarguer du virus en quantité.

La question des mesures virologiques a permis de faire le lien entre l'intervention de Morgane Bomsel et celle de Christine Rouzioux. Dans les mesures virologiques, on compte le virus par son ARN* et les cellules infectées par l'ADN* viral. Mais ce qu'on ne mesure jamais, car c'est très difficile, c'est combien d'ARN viral va donner cet ADN cellulaire localement et par heure. Il est très difficile d'appréhender l'efficacité de ce contact entre une cellule infectée qui se met à produire du virus vers la surface d'une autre cellule non infectée.

A différentes étapes, comme des molécules qui bloquent l'interaction des glycoprotéines d'enveloppe avec les récepteurs du virus comme le CD4.

L'ARN est une longue molécule formée par un grand nombre de nucléotides, en une seule chaîne en hélice. L'ARN est une empreinte (copie) partielle de l'ADN qui permet l'expression des gènes et exerce diverses fonctions dans la cellule : ARN messenger, ARN de transfert, ARN ribosomal, etc. L'information génétique de certaines familles de virus est contenu dans une chaîne d'ARN (vih, VHA, VHD, VHE, vhc) : ce sont des rétrovirus. La recherche qualitative et quantitative de ces virus est possible par les techniques de biologie moléculaire.

ADN : cette molécule géante est formée de deux chaînes de nucléotides enroulées en double hélice et dont le sucre est le désoxyribose. C'est le constituant principal des chromosomes situés dans le noyau de chaque cellule. Le VIH, dont le matériel génétique est constitué d'ARN, peut, à l'aide de sa transcriptase inverse, s'introduire dans l'ADN de la cellule contaminée et en détourner le mécanisme pour sa propre réplication.

Christine Rouzioux

La professeur Christine Rouzioux, virologue à l'hôpital Necker à Paris, a abordé la façon dont se comporte le virus dans notre corps, en détaillant notamment les compartiments d'assemblage et de stockage du virus.

Elle est revenue sur la question de la présence du virus chez les personnes traitées et l'effet préventif des traitements antirétroviraux sur ces mécanismes de transmission, afin de faire un état des lieux en lien avec la phrase de l'annonce suisse : « *La trithérapie peut être aussi un outil de prévention* »*.

Si les spermatozoïdes ne sont pas infectés par le VIH, ils peuvent cependant véhiculer des particules virales par adhérence. Des cellules lymphocytaires infectées sont également présentes dans le sperme de façon extrêmement variable d'une personne à une autre. Il peut y en avoir beaucoup en cas d'inflammation ou d'infections sexuellement transmissibles puisqu'elles activent alors le système immunitaire.

Du virus dans le sperme

Lorsqu'une personne est mise sous traitement antirétroviral, celui-ci bloque la progression du virus et limite la charge virale dans le sang et le liquide séminal. Puis, progressivement, le traitement agit sur les cellules réservoir. Le virus pénètre dans les CD4 ou à l'intérieur d'un macrophage, où il peut se répliquer, mais il est aussi capable de rentrer dans d'autres cellules où il ne peut pas se répliquer. Ce sont les cellules réservoir qui, probablement à cause d'un état d'activation intègrent le virus et restent dormantes. Globalement, quand il y a beaucoup de virus dans le sang, il y en a beaucoup dans le liquide séminal, mais tout n'est pas *aussi bien corrélé et systématique, et l'étude menée* par Christine Rouzioux sur le sperme d'une vingtaine d'hommes séropositifs montre une différence assez nette d'une personne à une autre.

La transmission sexuelle est liée à la présence de virus dans les compartiments génitaux. Comme d'habitude, il y a beaucoup plus de publications concernant les hommes (ici la différence serait due à la difficulté d'effectuer des prélèvements, les liquides génitaux étant en volumes plus variables et plus difficiles à prélever chez les femmes), mais la littérature reste relativement pauvre. Une étude menée à l'université du Connecticut et publiée en janvier 2008 a permis de faire un bilan exhaustif de la situation en analysant les résultats de 19 études. Il y apparaît que chaque personne a un état immunitaire particulier, ce qui fait que les compartiments et l'ensemble de l'organisme réagissent différemment. Les résultats sont variables non pas selon les études, mais selon les médicaments prescrits. L'intérêt est donc d'analyser les éléments qui vont participer à ces différences et quels sont les facteurs associés à la présence de virus dans le sperme.

Le stade clinique est évidemment un élément important à prendre en compte : durant la primo-infection et au stade sida, il y a beaucoup plus de virus qui

Lire encadré page 22.

C'est peu, mais elle les a remerciés puisqu'au cours du temps, ils ont donné des échantillons de sperme permettant ainsi d'étudier le virus non seulement dans le liquide séminal, mais aussi d'étudier les corrélations entre l'ARN VIH plasmatique dans le sang, et l'ADN des cellules présentes dans le sperme.

circulent. Pendant la phase chronique, l'infection est moindre, puisque le taux moyen de virus est relativement stable, notamment dans le sang périphérique.

Les facteurs de la transmission

Les IST qui induisent des inflammations sont un facteur important de transmission mais aussi de présence de virus. Chez 90 % des personnes sans traitements, on retrouve du virus dans le sperme. Cet élément est associé au fait qu'avoir de multiples rapports peut provoquer une inflammation locale, qu'un certain nombre d'IST sont asymptomatiques et invisibles chez les femmes et que les muqueuses irritées et fragilisées augmentent alors le risque d'infection. Cette association de facteurs facilite la transmission de l'homme à la femme mais aussi de la femme à l'homme ; car il peut y avoir une production de virus au niveau du col.

Dans les recommandations suisses qui ont créé la polémique, la période de traitement retenue est de 6 mois. Mais cette durée n'est sans doute pas suffisante pour permettre le nettoyage complet des compartiments génitaux, bien que cela dépende aussi des molécules qui vont être associées et de la précocité de la mise sous traitement. Les résultats obtenus dans l'étude de Christine Rouzioux chez 18 hommes montrent qu'après dix-huit mois, certains des participants avaient encore une quantité non négligeable de virus dans le sperme – même s'il faut prendre ces résultats avec du recul, puisque depuis de nouvelles molécules antirétrovirales existent.

Pas forcément de corrélation sang/sperme

Depuis quelques années, dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples sérodifférents* dont l'homme est séropositif, la présence du virus dans le sperme est explorée de façon à préparer des suspensions spermatozoïques exemptes de virus et être sûr qu'il n'y a pas de particules virales qui collent aux spermatozoïdes. Une étude menée à l'Hôpital Cochin, sur 860 mesures d'ARN VIH dans le liquide séminal de 446 hommes, a montré que 363 d'entre eux prenant régulièrement leurs traitements avaient une charge virale toujours indétectable. Pour une dizaine d'hommes la présence de virus dans le liquide séminal a été constatée : 4 avaient arrêté le traitement et ne l'avaient pas dit et 6 autres étaient sous antirétroviraux mais la puissance du traitement a dû être renforcée. Quand on se reporte à l'ensemble des résultats des hommes sous traitement, on voit que pour 14 d'entre eux si la charge virale plasmatique est indétectable, on retrouve pourtant du virus dans le sperme. Ce qui représente environ 4 % d'hommes, dont la mise sous traitement est supérieure à six mois.

Une autre étude intéressante a été rapportée lors d'une réunion récente de l'OMS* à Genève, s'intéressant à des femmes qu'ils appellent « non excrétrices » et d'autres « excrétrices ». Pour 52 % d'entre elles, il y avait de l'excrétion du virus, soit de façon intermittente, soit de façon persistante. Elles avaient toutes une charge virale indétectable dans le sang périphérique, sous traitements, et on n'a pas retrouvé de virus dans l'endocol et dans l'exocol, ni dans le vagin. Ces éléments en font donc « non excrétrices ». Par contre, chez un certain nombre de femmes, le suivi montrait que, bien que la charge virale plasmatique soit indétectable, on retrouvait des virus produits de façon intermittente. Cela a pu être montré puisque c'est un suivi longitudinal. Le cas détaillé d'une femme, montre trois relevés positifs dans le compartiment vaginal alors que la charge virale est plutôt contrôlée. Pour une autre femme, il y a une sécrétion persistante dans les différents compartiments. On trouve très peu d'études longitudinales sur les différents compartiments chez les femmes à cause de toutes les difficultés que cela comporte.

Pour l'avenir

Une des questions importantes actuellement, et pour l'avenir, concerne les enjeux des nouveaux traitements, et notamment leur efficacité pour éliminer non seulement, la réplication virale, mais aussi les cellules infectées. L'exemple du lopinavir montre une très mauvaise diffusion dans le liquide séminal. L'exemple de l'indinavir montre, par contre un bon passage dans les compartiments.

Quand les partenaires ont des statuts sérologiques différents.

Organisation mondiale de la santé

François Bourdillon

Le Docteur François Bourdillon, président de la Société Française de Santé Publique à la Pitié Salpêtrière mais aussi clinicien à l'hôpital Henri Mondor à Créteil, a abordé à partir de réflexions personnelles*, que nous publions ici, les questions politiques liées à la construction et à la diffusion des messages de prévention.

Il y a aujourd'hui environ 100 000 personnes infectées par le virus du sida ; 6 300 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2006, dont 23 % d'infections récentes (moins de six mois). La déclaration obligatoire* nous permet de constater qu'il y a des disparités régionales : beaucoup plus de personnes se font contaminer dans les départements français d'Amérique et en Ile de France. Les chiffres qui vont être présentés dans le Rapport Yéni de cette année montrent que les homosexuels sont touchés par le VIH, 73 fois plus que la population hétérosexuelle, les usagers de drogues 17 fois plus, dans un contexte où pourtant il y a très peu de contaminations parmi les personnes consommant des drogues. Chez les femmes qui accouchent, 2‰ sont infectées par le VIH. Cela montre que selon la manière dont on présente ces chiffres, l'interprétation peut être extrêmement différente, mais une chose est sûre, ces données montrent très clairement que le virus circule en France.

Dans la prévention on distingue trois modes d'action :

- la prévention primaire : éviter la transmission du virus ;
- la prévention secondaire : essentiellement le dépistage ;
- la prévention tertiaire : éviter les complications grâce aux soins.

Même si on ne parle que de la prévention primaire, les trois types de prévention sont complètement indissociables et aujourd'hui pour avoir un discours cohérent sur la prévention, il ne faut plus séparer prévention et soins. Cette « intégration » doit devenir évidente de même que l'intégration de la prévention dans la lutte contre la discrimination.

Prévention primaire

Depuis le début de l'épidémie, toute la prévention primaire a été basée sur la responsabilité de chacun et chacune. En d'autres termes, c'est à l'individu de se protéger et de faire en sorte de ne pas être contaminé*. Plusieurs stratégies ont été développées en terme de politique de santé publique. La première consiste en des campagnes d'information et de prévention, dans les grands médias comme la télévision, la radio et l'affichage. En d'autres termes, il s'agit de créer le « bruit de fond » qui rappelle que le virus se transmet, l'importance du préservatif, du dépistage et du soin. Ce qui est aussi très important aujourd'hui, c'est de sortir de l'unique promotion du préservatif comme moyen de prévention et de la dimension émotionnelle et affective de la sexualité. Depuis le début de l'épidémie, l'accès au

Les propos présentés ici n'engagent que son auteur et peuvent parfois présenter un avis différent de celui d'Act Up-Paris.

Cette déclaration concerne certaines maladies listées par décret, par exemple : le VIH. C'est sur cette déclaration qu'est fondé le système de surveillance épidémiologique actuel. Auparavant, seul le sida avéré faisait l'objet d'une déclaration obligatoire. La DO est en vigueur depuis le début 2003.

On connaît les limites de ce raisonnement qui ne prend pas en compte les éléments liés à la discrimination, aux rapports forcés, où à l'ignorance.

préservatif a été une politique publique très forte, avec la baisse de son prix, voire sa gratuité, mais les personnes en charge de cette politique de prévention ne savaient pas aller dans les lieux de dragues, de prostitution ou les bars gays. Pour cela, il fallait des relais de proximité, et c'était le rôle des associations de terrain, notamment des associations communautaires qui ont été financées par les pouvoirs publics pour relayer cette politique.

La place des enquêtes KABP* rappelle le fossé qui existe entre la connaissance et le comportement. Aujourd'hui, tout le monde sait par exemple que le tabac tue, il y a 60 000 morts par an, mais 25 à 30 % de la population continue de fumer : ce n'est pas parce que l'on sait que le comportement suit. Pour le préservatif, c'est la même chose : tout le monde sait qu'il protège du VIH, mais un bon nombre de relations sexuelles se font sans le préservatif. Mettre en place une politique publique de prévention devrait consister à la fois à lutter contre les fausses croyances, jouer sur les attitudes pour qu'elles deviennent positives ou dé-normaliser un certain nombre de situations, et bien entendu, jouer sur les conduites pour arriver à faire en sorte qu'une personne adopte des comportements favorables à sa santé.

En élargissant le propos

L'évolution de la syphilis en France montre que nous sommes en pleine épidémie. Les raisons sont claires, il s'agit principalement d'un relâchement des pratiques protégées par le préservatif. Cet événement nous informe de la situation actuelle en matière de prévention : la position dominante, que l'utilisation du préservatif occupait, est en train de se réduire.

Autre élément à prendre en compte lorsqu'on fait de la prévention, c'est la notion de risque, la rationalité du risque. Quelques exemples. Certaines personnes ont peur de monter dans un avion, pourtant statistiquement c'est le moyen le plus sûr, le nombre de personnes tuées dans un accident d'avion est 266 fois moindre que celui dans les accidents de la route. Cette perception subjective du risque sur les transports en commun est bien réelle.

Autre exemple, les vaccins. Au XVIII^e siècle, la vaccination contre la variole, provoquait le décès d'une personne sur 300, mais en cas d'épidémie, on savait que cela réduisait le risque de mourir de 40 fois. Il fallait donc vacciner. Mais, en dehors d'une épidémie serait-on capable de vacciner en prenant ce risque de 1 décès sur 300 vaccinés ? Cette notion de bénéfice/risque est présente depuis toujours en médecine et elle est assumée.

Enfin, les risques de transfusion, sont toujours présents. Pour le VIH, le risque de se faire contaminé est de 1 sur 4 millions de dons, pour le VHB il est de 1 sur 2 millions et pour le risque bactérien, il est de 1 sur 125 000. Pourtant on continue les transfusions car le bénéfice est évident. C'est sur ce phénomène que sont intervenues les déclarations du Dr Bernard Hirschel. D'après lui, le risque de transmission du VIH sous traitement est de 1 sur 100 000.

La réduction des risques

Il faut savoir intégrer cette notion de risque dans les politiques publiques, notamment la question de la subjectivité qui varie d'un individu à l'autre. Selon François Bourdillon deux choses sont importantes : soit on supprime le risque, soit on le réduit. Ce sont deux stratégies qui peuvent être complémentaires. Dans la politique de réduction des risques pour le VIH, on connaît les résultats et le succès dans la transmission du virus de la mère à l'enfant. Ce risque de 1 % est assumé chaque année en France, par un millier de femmes séropositives, qui tente l'aventure d'une grossesse. La politique de réduction des risques en matière d'usage de drogues a été extrêmement affirmée avec les programmes d'échange de seringues ainsi que les traitements substitutifs, pour lesquels on a montré qu'on pouvait atteindre le sevrage des produits stupéfiants et réduire un risque infectieux. Le troisième modèle de réduction des risques dans le VIH est celui des accidents d'exposition au sang (AES) pour les professionnels de santé et pour lesquels on a mis en place une stratégie de traitement préventif, prophylactique. Ce dispositif a été étendu ensuite pour les accidents avec exposition sexuelle.

François Bourdillon avance dans sa démonstration en expliquant qu'actuellement en France, la politique de réduction des risques n'est pas suffisante car elle est trop globale, puisqu'elle concerne l'ensemble de la population. Si elle commence à être assimilée dans certains cas (AES, grossesses, usages de drogues par voie intra-veineuse) ne serait-il pas possible d'élargir cette stratégie à d'autres communautés, notamment la communauté homosexuelle ? Jusqu'à présent la stratégie était celle de la promotion du préservatif. La question ouverte par le débat qu'a suscité la position de Bernard Hirschel, et que nous a posée François Bourdillon porte sur le discours en terme de politique de santé publique qui s'adresse aux personnes séropositives. Peut-on avoir une position de réduction des risques en parlant d'actes non protégés qui seraient moins transmissibles que d'autres ?

Bernard Hirschel se base, entre autres, sur le fait que dans la communauté homosexuelle de San Francisco, il y a eu une recrudescence de la syphilis mais, sur la même période, il n'y a pas de recrudescence du VIH. Ce sur quoi François Bourdillon précise qu'une réduction des risques ne veut pas dire absence de risque. Autre étude sur laquelle s'appuie le médecin suisse, celle réalisée à Madrid sur 400 couples hétérosexuels et sérodifférents. Les risques de transmission avant et après la trithérapie sont possibles mais le risque est extrêmement différent d'une période à l'autre, selon qu'il n'y a pas de thérapie, une monothérapie, une bithérapie ou une trithérapie. Sous trithérapie, parmi les 60 couples, il n'y a pas eu de transmission, mais on ne sait pas quelle est la puissance statistique de l'étude, il faut donc en souligner les limites. De plus, la réduction du risque serait réelle à condition qu'il n'y ait pas d'infection sexuellement transmissible (IST). Or l'absence de politique active sur la question du dépistage des IST est un volet totalement oublié des politiques publiques de prévention en France. Bernard Hirschel nous dit aussi que plus la charge virale est élevée, plus le risque de transmission est important.

Il faut repenser la prévention

Toutes ces déclarations ont soulevé beaucoup de questions et provoqué un large débat. Elles auront au moins permis que des personnes vivant avec le VIH et leurs soignants, comme François Bourdillon lui-même, prennent conscience de cette problématique. Ainsi, en tant que clinicien, son regard a maintenant changé, notamment chez ses patients asymptomatiques, qui ont une réplique virale à 10 000 ou 20 000 copies, des CD4 à 500, et avec lesquels il ne parlait pas vraiment de sexualité. Depuis qu'il a lu les déclarations de Bernard Hirschel, pour ses patients non-traités qu'il voit tous les six mois, il a renforcé son discours sur la prévention sexuelle en les alertant sur le fait qu'ils étaient contaminants, car il sait que le préservatif à 100 %, ça n'existe pas.

A la lumière de ce que déclarent les suisses, la position de François Bourdillon c'est qu'il n'est pas question de changer de discours de prévention pour la population générale. Le message grand public doit rester « chacun doit se protéger ». En cas de prise de risque, il existe un dispositif de traitement prophylactique post-exposition (TPE*), les circuits d'information et de dépistage doivent permettre de renforcer la politique de santé publique dans ce domaine. Il faut peut être communiquer différemment et expliquer que la question de la réduction des risques s'adresse avant tout aux personnes vivant avec le VIH. Face à des prises de risques fréquentes de la part de personnes séronégatives, il faut expliquer que la situation est inversée, et que celui qui est dans une politique de réduction des risques, ce n'est pas la personne séronégative, c'est la personne séropositive. Vis-à-vis des séropositifs, la prévention ne peut passer que par des messages individuels, de professionnels de santé ou des messages communautaires. Pour des couples stables, c'est l'information sur la prise de risque et la responsabilité des deux individus qui est en jeu. S'il y a une prise de risque pour soi ou pour autrui, la question est éthique. Selon François Bourdillon, il faut absolument rentrer dans cette logique-là.

Lire Action=Vie n° 58 consacré au TPE
et daté de juillet 2007
www.actupparis.org/article3030.html

Perspectives

www.actupparis.org/article3283.html

Un avis du CNS est actuellement en cours d'élaboration sur cette question.

17^{ème} Conférence internationale sur le sida du 3 au 8 août à Mexico.

Lors de l'annonce suisse du 30 janvier 2008, selon laquelle « *une personne suivant un traitement antirétroviral avec une virémie entièrement supprimée ne transmet pas le VIH par voie sexuelle* », nous avons réagi dans un communiqué de presse* en insistant sur le fait que l'avis émis par la commission suisse concerne seulement le cadre très restrictif de couples sérodifférents, hétérosexuels stables où la personne séropositive a une observance parfaite de son traitement, une charge virale en dessous du seuil de détectabilité depuis au moins six mois et une absence d'infections sexuellement transmissibles, ce qui suppose une absence totale de relations extraconjugales. De plus, cette annonce qui porte sur les couples sérodifférents ne concerne donc pas les 40 % de malades sous traitement ayant une charge virale résiduelle malgré une bonne observance du traitement, et les 20 % de séropositifs sans traitements. Elle n'est pas non plus applicable à la situation des homosexuels et aux rapports anaux en l'absence de données sur cette question ou dans cette population.

Depuis le Conseil national du sida (CNS)* et le groupe d'experts en charge de la prochaine parution du rapport pour la prise en charge médicale (Rapport Yéni 2008 bientôt publié) se sont penchés sur la question et il est dorénavant certain que leurs avis n'intégrera pas une application à la lettre des recommandations suisses. La nécessité de poursuivre les recherches dans le domaine devrait aussi être un message fort pour cette question de santé publique. A propos de recherche, celle-ci peut aussi prendre la forme de modélisation et, à la veille de la conférence internationale de Mexico* la revue britannique *The Lancet* vient de publier un communiqué de presse à propos d'un de ses articles. Ce n'est qu'un modèle, mais la conclusion n'est pas favorable à l'application des recommandations suisses. Nous aurons l'occasion d'y revenir dans nos colonnes, notamment en mettant en regard plusieurs articles sur ce sujet. A suivre (Mais pas les recommandations suisses !)

Citation

Déclaration suisse, telle que parue dans le Bulletin des médecins suisses 2008, 89:5, page 165.

Après avoir pris connaissance des faits scientifiques, à la demande de la Commission d'experts clinique et thérapie VIH et sida (CCT) de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et après avoir longuement délibéré, la Commission fédérale pour les problèmes liés au sida (CFS) arrive à la conclusion suivante. Une personne séropositive ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral (TAR) avec une virémie entièrement supprimée (condition désignée par «TAR efficace » ci-après) ne transmet pas le VIH par voie sexuelle, c'est-à-dire qu'elle ne transmet pas le virus par le biais de contacts sexuels.

Cette affirmation reste valable à condition que :

- la personne séropositive applique le traitement antirétroviral à la lettre et soit suivie par un médecin traitant ;
- la charge virale (CV) se situe en dessous du seuil de détection depuis au moins six mois (autrement dit : la virémie doit être supprimée depuis au moins six mois) ;
- la personne séropositive ne soit atteinte d'aucune autre infection sexuellement transmissible (IST).

Pietro Vernazza, Bernard Hirschel, Enos Bernasconi, Markus Flepp
http://www.saez.ch/pdf_f/2008/2008-05/2008-05-089.PDF