

# Antirétroviraux : traiter pour prévenir



P. Campa\*

4<sup>es</sup> Rencontres Nord-Sud IMEA-IRD

UNESCO, Paris, 2 décembre 2009

Ces rencontres, fondées sur l'intervention de spécialistes du Nord et du Sud (les diapositives des différents orateurs sont disponibles sur le site [www.imea.fr](http://www.imea.fr)), ont été intéressantes tant par les différents exposés que par les riches discussions survenues dans l'assemblée pendant toute cette journée. Pour rédiger le compte-rendu ci-dessous, un choix – nécessairement partiel – a été opéré.

actuelle [dépistage après entretien et accord] à modifier en *Opt-out* [dépistage systématique, sauf refus du patient]) [OMS]. Le développement de tests à base de papier-filtre permettrait une conservation dans des conditions extrêmes (45 °C), avec un envoi postal possible depuis des zones enclavées.

## Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

### Améliorer l'accès au dépistage

D'après la communication de A. Aghokeng (virologie IRD, Yaoundé, Cameroun)

La matinée fut consacrée à la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME). A. Aghokeng a rappelé que, selon le rapport UNAIDS (juillet 2008), 10 à 45 % des femmes enceintes sont séropositives pour le VIH en Afrique australe, de façon stable depuis 1997, tandis que la prévalence est en constante diminution en Afrique centrale (entre 5 et 15 % en 2007) et en Afrique de l'Ouest (entre 1 et 10 %). Mais l'accès universel au dépistage, aux conseils et à la prise en charge est contraint par des stratégies inadaptées et limitées ("il faudrait d'abord former les décideurs à toutes ces techniques"), par la qualité des outils de dépistage et par le contexte opérationnel. Plus de 30 marques de tests rapides de dépistage du VIH existent, avec des fiabilités parfois inconnues et des critères de sélection variables. Certains variants du VIH circulant en Afrique ne sont pas dépistés par ces tests. Pour permettre un meilleur accès au dépistage du VIH, il faut améliorer l'évaluation de la qualité des tests de dépistage, la planification des stratégies (conservation des stocks, approvisionnement constant, formation du personnel), et élargir le dépistage (stratégie *Opt-in*

### Le traitement universel des mères

D'après la communication de C. Courpotin (Paris)

C. Courpotin a rappelé que le pourcentage de dépistage du VIH chez les femmes enceintes est insuffisant, même s'il est en augmentation : de 6 % en 2004 à 28 % fin 2008 en Afrique subsaharienne, de 7 à 21 % en moyenne dans tous les pays en voie de développement (rapport ONUSIDA 2008) ; or, parmi ces femmes séropositives pour le VIH, seules 17% sont mises sous trithérapie, et la moitié environ sont mises sous névirapine (NVP) en monodose à l'accouchement. J. Tlale, au Botswana, a montré qu'à 6 semaines de vie de l'enfant, le taux de transmission mère-enfant est évalué à moins de 2 % si la trithérapie est appliquée pendant toute la grossesse (1), voire à moins de 1 % si cette trithérapie avait été commencée avant la grossesse, même si ces mères ont des taux faibles de CD4 (+ allaitement artificiel dans tous les cas), mais peut atteindre 9 % si le traitement est commencé à un stade avancé de la grossesse.

De plus, même si le taux de dépistage progresse (de 12 % en 2007 à 24 % en 2008), seules 24 % des femmes enceintes séropositives pour le VIH connues bénéficient d'une évaluation de leur CD4 (rapport ONUSIDA 2009). Pourtant les recommandations OMS relatives au traitement antirétroviral des femmes enceintes, émises fin novembre 2009, se fondent sur un taux de CD4 de 350/mm<sup>3</sup>, en dessous duquel la femme doit être mise sous traitement antirétroviral, quel que soit le stade de la grossesse. En revanche, au-delà de 350 CD4 par mm<sup>3</sup>, le traitement, à but prophylactique uniquement, doit être envisagé à partir du troisième trimestre.

\* Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Saint-Antoine, Paris.

L'étude *Mma Bana* (2) au Botswana, a confirmé l'équivalence d'efficacité dans la PTME d'une trithérapie avec lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou avec trois analogues nucléosidiques. Les recommandations OMS sont à intégrer au sein des programmes nationaux, en tenant compte des toxicités particulières des NNRTI (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) selon le stade de la grossesse (pour l'éfavirenz [EFV]) ou du taux de CD4 inférieur à 250/mm<sup>3</sup> pour commencer le traitement (pour la NVP) : en première ligne, si le taux de CD4 est inférieur à 250/mm<sup>3</sup>, on peut envisager une trithérapie zidovudine + lamivudine + NVP (ou ténofovir à la place de la zidovudine). Si le taux de CD4 est supérieur à 250/mm<sup>3</sup>, on remplacera la NVP par l'EFV au cours du second ou du troisième trimestre de grossesse. La seconde ligne comprend zidovudine + lamivudine + LPV/r. Si le taux de CD4 est supérieur à 350/mm<sup>3</sup>, on commencera un traitement par zidovudine + lamivudine + LPV/r, ou EFV ou abacavir à partir du troisième trimestre de la grossesse.

Une nouvelle notion prend de l'importance : traiter une femme enceinte, et non pas seulement mettre en place un traitement destiné à la seule prévention de la transmission materno-fœtale. Cela sous-entend un plateau technique adéquat nécessaire. Les résultats sont cependant contradictoires sur les conséquences de l'interruption du traitement antirétroviral après l'accouchement de la femme enceinte avec des taux de CD4 supérieurs à 350/mm<sup>3</sup>.

Les conséquences du traitement antirétroviral pendant la grossesse de la mère chez les enfants sont plutôt rassurantes. Kourtis et al. ont démontré l'absence de prématurité induite par les antirétroviraux (ARV), avec au contraire une protection induite par ceux-ci, en comparaison avec des enfants nés de mères séropositives non traitées ou traitées moins longtemps (3, 4). Par ailleurs, il n'y a pas de majoration significative des malformations fœtales dans le groupe des enfants nés après un traitement antirétroviral reçu pendant la grossesse.

En revanche, D.K. Ekouevi et al. ont montré une majoration des hypotrophies à la naissance chez les enfants nés de mères traitées par antirétroviraux pendant la grossesse (5).

### Établir un diagnostic précoce chez les enfants

*D'après la communication de A. Azondékon (hôpital d'Instruction des Armées, Cotonou, Bénin)*

A. Azondékon a insisté sur la nécessité du diagnostic précoce de la séropositivité VIH chez les enfants

nés de mère séropositive. Dans le monde, 6 % des personnes vivant avec le VIH sont des enfants dont la majorité mourra avant 2 ans. L'étude CHER, menée par Violari (6), a démontré une réduction de 75 % de la mortalité des enfants infectés en les traitant après la naissance, grâce au diagnostic de séropositivité fait par PCR sur sang total, ce qui permet une prise en charge thérapeutique fondée sur des données biologiques, sans attendre de signes cliniques. Cette étude encourage à faire cette PCR dès la 2<sup>e</sup> semaine de vie, voire entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine ; si la PCR est indisponible, on pourra alors utiliser le taux de CD4 et mettre en route un traitement antirétroviral si le pourcentage de CD4 est inférieur à 20 % et s'il y a une forte suspicion de séropositivité maternelle.

### L'allaitement maternel à moindre risque

*D'après la communication de A. Faye (hôpital Robert-Debré, Paris)*

A. Faye a rappelé que 75 % des enfants infectés par le VIH via l'allaitement étaient contaminés précocement dans les 6 premiers mois de leur vie (7). On constate aussi une transmission postnatale tardive constante (1 % par mois) [8], dont les facteurs de risque sont la primo-infection VIH pendant l'allaitement, des charges virales dans le plasma et dans le lait maternel élevées, des CD4 bas, une pathologie mammaire, etc. (9-11). Ainsi, le risque de transmission du VIH pendant l'allaitement maternel est supérieur au risque de transmission avec l'allaitement artificiel, mais l'allaitement artificiel exclusif et l'allaitement maternel exclusif sont associés à des taux de mortalité à 24 mois comparables (7). Aussi, l'allaitement artificiel a été recommandé uniquement dans des conditions AFASS (Acceptable, Faisable, Abordable, Sans danger, et Soutenable [OMS 2006]). Pour mémoire, l'allaitement mixte a été proscrit (mortalité et taux de contamination supérieurs à ceux retrouvés avec l'allaitement exclusivement maternel ou artificiel) [12]. En dehors des conditions AFASS, l'allaitement maternel exclusif est donc préconisé pendant 6 mois, sans oublier l'éducation à une bonne hygiène locale des seins. D'où l'idée émergente d'un allaitement maternel exclusif mais protégé par la prise d'antirétroviraux. L'étude DREAM (Mozambique) avec, comme traitement donné à la mère pendant l'allaitement, azidothymidine (AZT) ou D4T, 3TC et NVP, l'étude MITRA + (Tanzanie) dont le traitement était AZT, 3TC et NVP ou NLF, et l'étude AMATA (Rwanda) avec AZT, 3TC et EFV,

ont montré des taux de contamination des bébés respectivement de 1 % entre S4 et M6 (n = 231), de 0,9 % entre S6 et M6 (n = 441) et de 2 % entre S4 et M6 (n = 176). L'étude de Kesho Bora (13) a comparé la survie et le taux de transmission du VIH chez des enfants nés de mères séropositives ayant bénéficié d'un traitement antirétroviral court (AZT et 3TC), de la 26<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'à la première semaine après l'accouchement, à ceux retrouvés après un traitement long (AZT, 3TC et LPV/r) de la 26<sup>e</sup> SA jusqu'à 6 mois et demi après l'accouchement, les bébés recevant tous un traitement d'une semaine par AZT et 3TC. Le traitement long permet une réduction de 42 % (p = 0,04) du nombre d'enfants contaminés à 12 mois (cette différence n'est plus significative si les mères ont entre 350 et 500 CD4/mm<sup>3</sup>). L'étude PEPI au Malawi (14) a inclus 3 016 enfants allaités par leur mère. Le choix de l'allaitement maternel exclusif était fait par la mère. Trois groupes ont été constitués, après une prise unique de NVP à la naissance : dans le premier groupe, les enfants étaient sous AZT seul pendant une semaine ; dans le deuxième le traitement par NVP seule était poursuivi pendant 14 semaines ; dans le troisième groupe, les enfants étaient mis sous NVP + AZT pendant 14 semaines. Le taux de transmission du VIH à l'âge de 14 semaines, chez les enfants non contaminés à la naissance, est significativement plus bas dans les deux groupes avec traitement poursuivi pendant 14 semaines (respectivement 5,2 % et 6,4 %), que dans le groupe avec traitement pendant 1 semaine (10,6 %, p < 0,001, p = 0,002 respectivement). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes avec traitement de 14 semaines. L'étude BAN, effectuée dans une population de mères séropositives (mais avec un taux de CD4 supérieur à 250/mm<sup>3</sup> à l'accouchement) [15] a confirmé l'intérêt d'un allaitement protégé, soit par HAART (*highly active antiretroviral therapy*) chez la mère, soit par NVP seule chez l'enfant, mais pendant toute la durée de l'allaitement.

C'est ainsi que l'OMS recommande, en novembre 2009, des stratégies antirétrovirales pour les mères, en tenant compte d'un allaitement maternel exclusif protégé soit par traitement de la mère, soit par traitement de l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement, si la mère n'a pas besoin de traitement antirétroviral pour elle-même.

Cependant, des interrogations existent quant aux meilleurs choix des ARV, du fait des effets indésirables, et/ou des risques d'émergence de résistances virales (NVP en monothérapie, passage potentiel des ARV dans le lait maternel, etc.).

## Prévention de la transmission du VIH chez les adultes

### Méthodes de prévention : efficacité et efficacie

D'après la communication de P. Lissouba  
(Inserm U687, Versailles)

L'après-midi était consacrée à la prévention de la transmission du VIH chez les adultes. L'exposé "Méthodes de prévention : efficacité et efficacie" débuta cette session. Pascale Lissouba intervint à la place de Bertrand Auvert (INSERM U687, Versailles). Le rapport OMS 2008 donne un taux de 33,4 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde, avec une très grande hétérogénéité selon les régions (surtout en Afrique centrale et de l'Est, avec des prévalences de 0,8 % à 28 % en Afrique, ou de 1 % dans certains pays asiatiques). Cette hétérogénéité est expliquée par la combinaison de facteurs comportementaux associés à des facteurs biomédicaux. La prévention doit donc être efficace (c'est-à-dire avoir un effet dans des conditions idéales), efficace (avoir un effet dans des conditions réelles) et pertinente, tout en tenant compte des conditions individuelles, communautaires et nationales.

La prévention doit donc permettre d'éviter :

- 1) l'acquisition du VIH chez les séronégatifs ;
- 2) la transmission du VIH par les séropositifs ;
- 3) le développement du sida chez les séropositifs.

La mesure phare de prévention, pour le moment, est le préservatif. Il permet une réduction du risque d'acquisition du VIH à l'échelon individuel de l'ordre de 85 %, mais est, en revanche, de moins bonne efficacité au niveau de la collectivité. La méthode ABC (abstinence, fidélité, utilisation de préservatifs en cas de facteurs de risque) est efficace individuellement, mais non collectivement. De même, la PTME est efficace sur le plan individuel, mais peu efficace sur le plan collectif. La modélisation de Granich et al. (16) prouve que, si tous les patients séropositifs VIH étaient traités efficacement par ARV, la prévalence du VIH serait inférieure à 1 % dans 50 ans dans les pays à forte prévalence. Il est donc fondamental que les mesures préventives ciblées reçoivent un soutien politique fort.

La circoncision serait efficace par l'ablation consécutive des cellules cibles du VIH situées à la face interne du prépuce. Mais la circoncision réelle signifie l'ablation totale du prépuce (ce qui n'est pas forcément le cas chez certains hommes se prétendant circoncis). Cette mesure est efficace chez les hommes, avec une réduction de risque d'acquisition

### Références bibliographiques

1. Tlale J. IAS 2008.
2. Shapiro R et al. IAS 2009.
3. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007;21:607-15.
4. Marazzi et al. IAS 2009, Dream program.
5. Ekouevi DK, Coffie PA, Becquet R et al. Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2008;22:1815-20.
6. Violari A, Cotton MF, Gibb DM et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008;359:2233-44.
7. Nduati R, Mbori-Ngacha D, John G, Richardson B, Kreiss J. Breastfeeding in women with HIV. *JAMA* 2000;284:956-7.
8. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group; Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004;189:2154-66.
9. Nouvelles recommandations de l'OMS : prévenir la transmission mère-enfant. WHO 2009. Téléchargeable sur : [http://www.who.int/hiv/pub/mtct/mtct\\_key\\_mess\\_fr.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/mtct/mtct_key_mess_fr.pdf)



du VIH de l'ordre de 60 % (si le délai d'abstinence permettant la cicatrisation est respecté). Ses conséquences chez les femmes et son efficacité n'ont pas encore été démontrées. Il semble qu'elle ne soit pas aussi efficace chez les couples homosexuels. Des études sont en cours pour répondre à la question de l'efficacité dans des conditions réelles et dans le contexte de différentes sexualités.

### Prophylaxie

*D'après la communication de G. Raguin (ESTHER, Paris)*

Gilles Raguin (ESTHER [Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau]) expliqua les fondements de la prophylaxie préexposition (PrEP). Les résultats chez le singe sont satisfaisants. La prise de ténofovir (TDF) par voie orale par des femmes exposées a été bien tolérée, et les comportements sexuels à risque ont diminué (17). Un topique à base d'une bithérapie antirétrovirale par du TDF et de l'emtricitabine (FTC) a été développé. Les essais sont nombreux, mais sont réalisés au sein de populations différentes. Des modélisations ont permis de calculer que, si les PrEP se révélaient efficaces, 3 millions d'infections par le VIH pourraient être évitées sur 10 ans ; les bénéfices économiques et humains seraient donc réels. On s'inquiète des conséquences sur le comportement sexuel d'une telle prophylaxie. Les études menées actuellement dans le domaine sont rassurantes, et prouvent plutôt une diminution des comportements sexuels à risque. Un modèle s'est appliqué à calculer le nombre de résistances virales émergentes possibles chez le singe : on pourrait retrouver 200 infections à VIH résistant, ce qui serait contrebalancé par les 8 000 infections évitées. Mais des interrogations existent : qu'en est-il de l'efficacité chez les homosexuels ou chez les usagers de drogues ? De l'efficacité ? Des effets indésirables ? Des conséquences en cas de portage du virus de l'hépatite B ?

Les futures recherches seront orientées sur le développement d'anneaux vaginaux contenant des antirétroviraux, sur d'autres traitements antirétroviraux et sur l'impact des résistances à la PrEP. Pour information, le site [www.avac.org](http://www.avac.org) transmet régulièrement des informations concernant la PrEP.

Les éléments prérequis pour mettre en place la PrEP comprennent une stratégie de communication bien menée, un approvisionnement continu et suffisant en produits et une surveillance des effets indésirables. Il s'agit donc bien d'une question d'ordre politique. Car, ensuite, il faudra adapter la PrEP aux conditions locales et assurer la continuité de la prise en charge.

### Impact des antirétroviraux sur la transmission sexuelle

*D'après la communication de E. Laporte (IRD-UMR 145, Montpellier)*

La transmission sexuelle dépend de l'environnement (contexte socio-culturel, économique, politique), du virus lui-même (sous-type C qui se transmet plus facilement sexuellement, corécepteurs, VIH2) et de l'hôte (charge virale, circoncision, infection sexuellement transmissible [IST], comportement sexuel). Il a été prouvé que traiter les IST ne permettait pas de diminuer le risque de transmission du VIH. De plus, on considère que, malgré l'utilisation systématique du préservatif, il persiste 10 % de risque de contamination par le VIH. Mais plusieurs études prouvent que, si la charge virale VIH est inférieure à 400 cp/ml, il n'y a pas de risque de transmission du VIH dans le sens homme-femme, ou réciproquement (18, 19). Sullivan et al. (20) ont suivi 2 993 couples séro-discordants entre 2002 et 2008 et ont retrouvé une diminution de 80 % du risque de transmission du VIH sous traitement antirétroviral, mais le risque n'était pas nul... En effet, les analyses concomitantes des charges virales VIH plasmatique et spermatique ont parfois retrouvé des discordances, qui pourraient être expliquées par une compartimentalisation de la sécrétion virale au niveau génital.

Doit-on adopter, au niveau individuel, un discours tel que le préconise la cohorte suisse (pas de transmission sans préservatif dans un couple stable hétérosexuel séro-discordant avec charge virale inférieure à 40 cp/ml depuis au moins 6 mois), ou bien garder un discours à but collectif (utilisation systématique du préservatif et contrôle virologique) ? La question reste à ce jour posée dans les pays en développement ! ■



10. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group, Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004;189:2154-66.

11. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001;183:206-12.

12. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007;369:1107-16.

13. De Vincenzi I et al. IAS, Le Cap, 2009.

14. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2008;359:119-29.

15. Chasela C et al. IAS, Le Cap, Afrique du Sud, juillet 2009; abstr. WE LB C103.

16. 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* 2009;373:48-57.

17. Peterson L, Taylor D, Roddy R et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007;2:e27.

18. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai project study group. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.

19. Attia S, Egger M, Müller M, Zwaren M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1397-404.

20. Sullivan et al. IAS 2009.

**Erratum.** Une erreur s'est malencontreusement glissée dans le supplément 1 au numéro 6, tome XXIV, p. 1 de novembre-décembre 2009, intitulé "ICAAC : actualités sur la grippe et prise en charge". Au lieu de : "Dr Jade GOSH", il fallait lire : "Dr Jade GHOSN". Nous vous prions de bien vouloir nous en excuser.