Le traitement comme prévention: Une opportunité d'éradication de l'épidémie VIH?

Mathieu Rougemont, Bernard Hirschel
Unité VIH, Département des Maladies Infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève

Quintessence

- L'incidence du VIH dans le monde a tendance à diminuer: en 2009, on estimait le nombre de nouvelles infections annuelles a baissé de 2,6 millions, contre 3,1 millions en 1999.
- Il existe deux types de préventions médicamenteuses de l'infection au VIH: la prévention de l'acquisition du VIH (dans ce cas, c'est les personnes séronégatives qui prennent le traitement) et la prévention de la transmission du VIH à partir de personnes séropositives (par le traitement de celles-ci).
- Le traitement précoce des patients séropositifs par ART réduit le risque de transmission du virus aux partenaires sexuels séronégatifs, en diminuant la charge virale plasmatique du partenaire séropositif.
- Cette stratégie de prévention est pour l'instant la plus efficace, puisqu' elle a permis dans l'étude HPTN 052 une réduction de 96% du nombre de transmission du VIH aux partenaires séronégatifs.
- De nombreux projets de recherche sont actuellement planifiés dans les pays les plus touchés par l'épidémie pour évaluer à l'échelle populationnelle l'impact réel de cette stratégie sur l'incidence du VIH.

Introduction

Durant la dernière décennie, l'épidémie du VIH dans le monde semble avoir atteint un plateau pour amorcer un déclin: en 2009, on estimait le nombre de nouvelles infections à 2,6 millions, une baisse de 19% par rapport à 1999 [1]. Cette diminution de l'incidence s'accompagne également d'une baisse de la mortalité annuelle liée au sida depuis 2004, traduisant les efforts d'élargissement de l'accès au traitement antirétroviral (ART) dans les pays à ressources limitées. La course reste toutefois loin d'être gagnée puisqu'il était estimé qu'en 2008, le nombre de nouvelles infections excédait de 2,5 fois l'augmentation du nombre des patients traités. Les recommandations de l'OMS de 2010 ayant élargi l'indication à débuter le traitement à un niveau de CD4 de moins de 350 cellules/µl, la population répondant aux critères de mise sous traitement est ainsi passé de 10 à 14,6 millions en 2009. L'augmentation du nombre de malades à traiter fait ainsi craindre l'imminence d'une situation insoutenable pour des systèmes de santé déjà fragilisés par la crise économique mondiale. Il devient donc urgent d'optimiser les moyens de prévention afin d'enrayer l'épidémie du VIH.

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Les différentes approches de prévention du VIH

Il convient de distinguer deux approches qui s'adressent à deux types de population: la prévention de l'acquisition du VIH par des personnes séronégatives et la prévention de la transmission du VIH par des personnes séropositives.
La première comprend l'utilisation de mesures préventives chez des sujets non infectés: Le préservatif, l'utilisation de dispositifs stériles en médecine transfusionnelle et chez les utilisateurs de drogues, la circoncision, la prophylaxie post-expositionnelle (PEP), la prophylaxie pré-expositionnelle (PrEP), vaccins et gels microbicides.
La deuxième approche se propose quant à elle de diminuer, voir d'éliminer, la contagiosité des patients déjà infectés par le VIH. La prévention de la transmission mère-enfant (PTME) par le traitement ART de la mère s'est ainsi révélée extrêmement efficace, puisqu'elle réduit le risque de contamination à l'enfant de 25% à moins de 1% [2]. On sait également que le potentiel infectieux des patients séropositifs lors de rapports sexuels est corrélé à leur charge virale plasmatique. En diminuant celle-ci grâce à une ART efficace, la charge virale dans les sécrétions génitales baisse, réduisant ainsi le risque de transmission du virus aux partenaires sexuels séronégatifs. Cette diminution de la contagiosité entre les couples sérodiscordants a donné naissance au concept du traitement comme prévention (TasP). Dans l'hypothèse d'un traitement universel, certaines simulations mathématiques ont permis d'espérer l'éradication du VIH à très long terme (50 ans) [3].
Enfin certaines mesures peuvent être considérées comme agissant tant au niveau de la prévention de l'acquisition qu'au niveau la prévention de la transmission: l'utilisation systématique du préservatif, le recul de la précocité du premier acte sexuel et l'éviction de partenaires multiples sont autant d'indicateurs démographiques corrélant positivement avec un recul de l'épidémie dans de nombreux pays [1]. L'expérience de la Thaïlande a montré qu'une campagne médiatique d'en-

Abréviations

ART	thérapie antirétrovirale
HSH	homme ayant des rapports sexuels avec des hommes
IDU	usagers de drogues intraveineuses
PrEP	prophylaxie pré-expositionnelle
PEP	prophylaxie post-expositionnelle
PTME	prévention de la transmission mère-enfant
TasP	traitement comme prévention

vergure peut avoir un véritable impact sur les comportements individuels et peut entraîner une réduction nette de l'incidence et de la prévalence du VIH dans les populations cibles.

La prévention de l'acquisition du VIH

Un vaccin pourrait être administrée de manière ponctuelle chez une large population et offrir une protection durable, avec un rapport coût-bénéfice inégalé par toute autre méthode de prévention. Cette approche prometteuse a donc naturellement fait l'objet de recherches intensives qui n'ont pour l'instant abouti au développement d'aucun vaccin efficace, le meilleur résultat obtenu jusqu'à ce jour dans une récente étude thaïlandaise par la combinaison de 2 vaccins (vaccin viral recombinant et glycoprotéine de surface du virus) n'ayant offert qu'une protection de 31% et, qui plus est, probablement transitoire [4].

La circoncision masculine a été testée dans trois grandes études randomisées conduites en Afrique entre 2002 et 2006. Elle a démontré une protection durable d'environ 70% tout en étant hautement coût-efficace et fait ainsi partie intégrante de la stratégie de lutte contre le VIH dans les pays d'Afrique australe.

L'utilisation de gel microbicide capable de tuer le virus lors de rapports sexuels a depuis longtemps suscité l'intérêt: en s'adressant principalement à la population féminine, la plus durement touchée par le VIH en Afrique, il promettait aussi une meilleure acceptabilité que le préservatif. Vingt ans de recherche n'avaient là aussi abouti à aucune protection significative jusqu'à la récente publication de CAPRISA 004 [5]. Dans cet essai randomisé conduit en Afrique du Sud, l'utilisation d'un gel vaginal de tenofovir avant et après le coït a permis de réduire de 39% le nombre de nouvelle infection VIH par rapport au placebo. Ces résultats encourageant étaient toutefois mitigé par un niveau de protection dépendant de l'assiduité d'utilisation du gel, qui avait tendance à diminuer progressivement au long du suivi. Une étude similaire, plus récente, a du être abandonnée par manque d'efficacité.

Après une exposition à du sang ou une exposition sexuelle, un traitement par ART pendant 4 semaines est recommandé (PEP). Cette recommandation est basée sur une étude cas-contrôle montrant une efficacité de 81% de la zidovudine utilisée en monothérapie après exposition percutanée chez des professionnels de la santé [6]. La PEP a néanmoins l'inconvénient d'exposer des personnes en bonne santé à une trithérapie prolongée et à un suivi médical sophistiqué, rendant peu plausible son utilisation comme stratégie de contrôle de l'épidémie à large échelle.

Pour cette raison, l'idée d'une administration continue d'un traitement antirétroviral moins toxique dans une population séronégative à haut risque d'acquisition du VIH a débouché sur le concept de prophylaxie pré-expostionnelle (PrEP). Le plus large essai multicentrique iPrEx a ainsi comparé l'efficacité d'une prophylaxie journalière d'une bithérapie de tenofovir-emtricitabine chez des hommes HSH ou femmes transsexuelles par rapport au placebo. La protection additionnelle de 44%, décevant quelque peu les résultats attendus, était principalement expliquée par une adhérence médiocre des participants, mesurée par les taux plasmatiques de médicaments. Il apparaît ainsi que l'observance reste la barrière principale à l'utilisation efficace d'antirétroviraux en PEP ou en PrEP.

La prévention de la transmission du VIH

Durant la dernière décennie, la littérature scientifique a accumulé un nombre croissant de publications attestant du potentiel préventif dans la transmission du VIH par traitement antirétroviral des patients séropositifs.

Cet effet préventif apparaît d'abord dans une étude rétrospective publiée en 2000 d'un collectif de 415 couples sérodiscordants en Uganda [7], chez qui le risque de transmission était proportionnel à la charge virale plasmatique du partenaire séropositif, risque tombant à zéro lorsque la virémie passait en-dessous du seuil de 400 copies/ml. Ce résultat s'est par la suite confirmé dans plusieurs autres études, une méta-analyse d'Attia et coll. estimant en 2009 qu'une réduction de 92% de la transmission VIH pouvait être attendue par l'ART, le nombre d'infections transmises passant de 5,6 à 0,5 pour 100 personnes-années [8]. Par comparaison entre le taux d'incidence du VIH chez des couples hétérosexuels sérodiscordants avant et après le début d'une trithérapie, Donnell et coll. ont trouvé une réduction similaire de la transmission [9]. La preuve définitive par une étude randomisée de cette réduction de la transmission sexuelle par un traitement antirétroviral précoce a finalement été apportée par l'étude HPTN 052, essai multicentrique réalisé dans 9 pays d'Amérique, d'Asie et d'Afrique [10]. Celle-ci a suivi 1763 couples sérodiscordants dont les partenaires séropositifs ont été randomisés pour recevoir un traitement antirétroviral immédiat ou pour différer le traitement jusqu'à ce que leur taux de CD4 tombe en dessous de 250 cellules/mm^3. En comparaison avec le traitement différé, le traitement immédiat a permis une réduction de 96% du nombre de transmission aux partenaires séronégatifs. Un effet bénéfique en termes de diminution d'infections opportunistes mais sans effet sur la mortalité a aussi été constaté chez les patients traités précocement. On assiste donc ces dernières années à une convergence des bénéfices individuels et collectifs par l'introduction précoce de l'ART: les patients traités rapidement verraient non seulement baisser leur risque de développer des complications liées à l'infection VIH, mais aussi diminuer leur probabilité de transmission du VIH.

Dans une population donnée, il est difficile à démontrer par des études dites «écologiques» un lien de causalité entre l'expansion du nombre de patients sous ART efficace et la baisse de nouveaux cas annuels de VIH. En théorie du moins, une diminution de la quantité globale de virus circulant dans cette population ou «charge virale communautaire» devrait entraîner une réduction de l'incidence du VIH. En Colombie-Britannique, Montaner et coll. ont ainsi observé entre 1996 et 1999 une

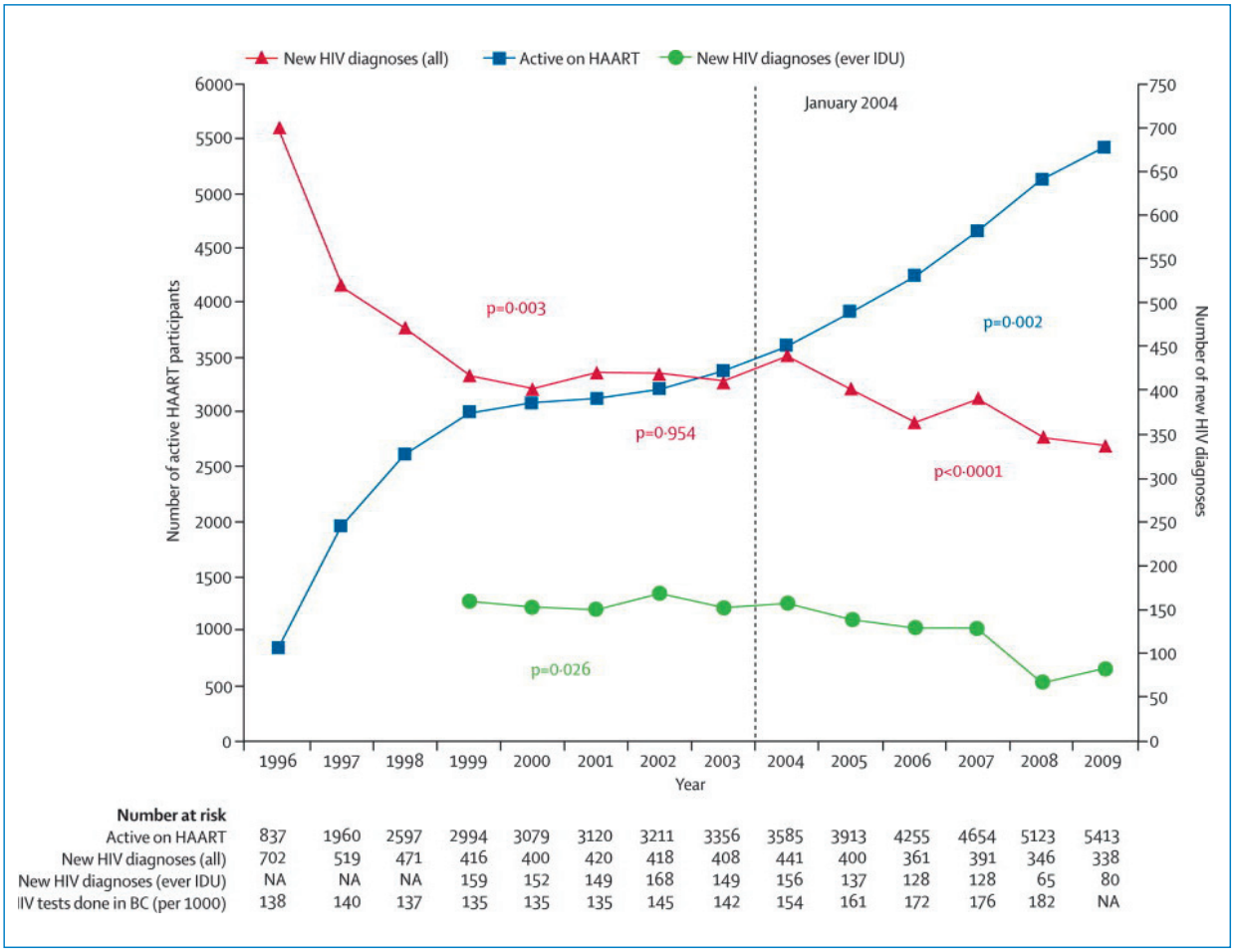

Figure 1
Nombre de patients sous ART et nouveaux diagnostics de VIH en Colombie-Britannique, Canada. Montaner et al. Lancet 2010; 376(9740): 532–9. (Avec permission) New HIV diagnoses (all): Nouveaux diagnostics de VIH (tous). New HIV diagnoses (ever IDU): Nouveaux diagnostics de VIH (ayant déjà utilisé des drogues intraveineuses). Active on HAART: Patients suivis, sous trithérapie antirétroviral.
HIV tests done in BC (per 1000): tests VIH effectués en Colombie-Britannique (pour 1000 habitants).

corrélation inverse entre nombre de patients séropositifs traités efficacement et le nombre de nouveaux cas de VIH diagnostiqués [11], figure 1. Une autre étude à San Francisco dans la population HSH a également montré une diminution constante des nouveaux diagnostics de VIH entre 2004 et 2008 qui coïncidait pendant la même période avec l'expansion du nombre de patients sous ART dans cette population.

Ces résultats encourageant ont permis d'estimer l'impact à l'échelle populationnelle sur l'épidémie que pourrait avoir une stratégie «test and treat», à savoir un dépistage universel couplé à un traitement antirétroviral initié immédiatement après le diagnostic. Ces modèles mathématiques ont donné naissance à des scénarios optimistes prévoyant la fin de l'épidémie en Afrique à moyen terme [3]. D'autres modèles ont en revanche prédis un impact moins favorable, allant jusqu'à calculer une augmentation de la transmission du VIH à long terme par l'allongement de l'espérance de vie en cas d'adhérence suboptimale à la ART [12]. Ainsi les nombreux obstacles à surmonter pour implémenter une stratégie «test and treat» efficace en termes de santé publique sont autant de variables influençant les prédictions de ces modèles mathématiques. En premier lieu, l'acceptabilité d'un dépistage systématique du VIH par crainte de la stigmatisation liée à cette maladie pourrait varier considérablement en fonction de la population considérée. La nécessité d'un renforcement des structures de santé existantes, déjà saturées par les patients les plus malades, ainsi que l'accroissement de l'investissement financier à court terme nécessaire pour soutenir une telle stratégie sont également des facteurs à prendre en compte dans la plupart des pays à ressources limitées. Il subsiste aussi une incertitude quand au degré d'observance à la trithérapie chez des patients séropositifs asymptomatiques, exposés à des effets secondaires mais ne ressentant pas de bienfaits directs du traitement sur leur santé. En mesurant en conditions réelles l'efficacité de chaque étape de prise en charge du VIH par un système de santé, il est possible d'identifier les barrières principales qui conditionnent le succès de l'ART comme mesure préventive.

Perspectives

Il apparaît ainsi essentiel d'obtenir encore des données empiriques avant de proposer le traitement antirétroviral immédiatement après le diagnostic comme stratégie de santé publique pour enrayer l'épidémie du VIH. De

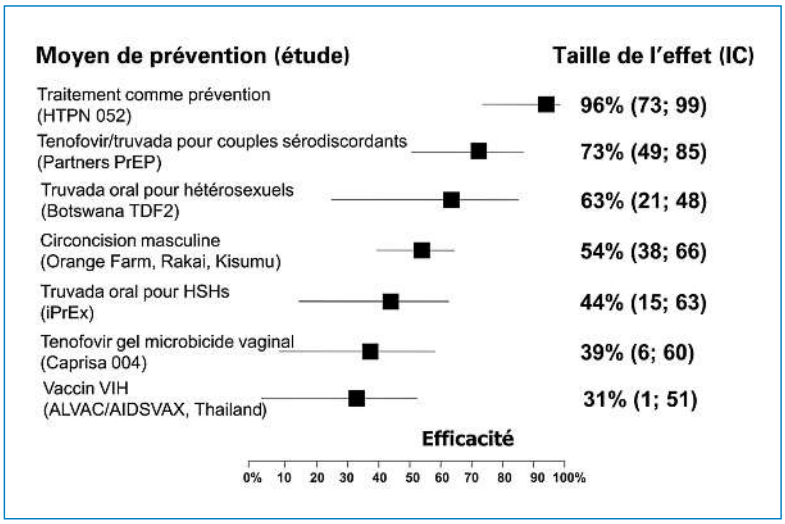

Figure 2
Les différentes stratégies de prévention de transmission sexuelle du VIH: évidence dans les études cliniques et degré d'efficacité. Adapté de Slim Abdool Karim 6th Transmission Workshop, 2011.

nombreux projets de recherche explorant le traitement comme prévention, impliquant les cinq continents dans plus de 50 pays, sont actuellement planifiés ou en cours de réalisation, dont plusieurs études à l'échelle communautaires. Un exemple de ce type d'étude est le projet ANRS 12249-TasP, qui proposera un dépistage du VIH à l'ensemble des habitants de différentes régions rurales d'Afrique du Sud particulièrement touchées par l'épidémie. Deux groupes de population seront ensuite randomisés par village: dans le premier, toutes les personnes dépistées séropositives se verront proposer une mise sous traitement immédiat quel que soit le niveau de leur niveau de CD4; le second groupe recevra un traitement selon les directives nationales. Le critère de jugement principal évaluant les deux stratégies sera le nombre de nouveaux cas de VIH diagnostiqués par un dépistage systématique répété tous les six mois.

On dispose enfin à l'heure actuelle d'un choix d'interventions médicales qui ont démontré leur efficacité dans la prévention du VIH (fig. 2). Les conditions épidémiologiques et socio-économiques locales telles que le taux de prévalence du VIH, l'acceptabilité culturelle de l'intervention, la proportion de couples monogames, l'existence de sous-populations avec comportements sexuels à haut risque, l'efficience du système de santé en place, les ressources financières disponibles sont autant d'exemples de variables dont devront tenir compte les décideurs politiques pour choisir les combinaisons d'interventions préventives les plus adaptées à un système de santé donné.

Les bénéfices sur la mortalité d'un traitement ART débuté à un taux de CD4 au-dessous de 350 cellules/mm^3 ayant déjà été démontrés, l'accès au traitement à tous les patients devant débuter rapidement un traitement selon ces recommandations représente déjà un objectif prioritaire dans les pays les plus touchés par l'épidémie. Parallèlement à l'implémentation de cet élargissement de l'accès au traitement, les études populationnelles du TasP planifiées sur ces prochaines années devraient permettre de mieux évaluer son efficacité sur l'incidence de la transmission en situation réelle et d'identifier les principaux obstacles son implémentation comme moyen de prévention du VIH à large échelle.

Correspondance:
Prof. Bernard Hirschel
Unité VIH/sida
Hôpitaux Universitaires de Genève
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève 14
bernard.hirschel[at]hcuge.ch

Références
Une liste complète des références bibliographiques numérotées peut être trouvée sur le site www.medicalforum.ch.