

DIX ANS D'AVANCÉES EN INFECTIOLOGIE : SIDA/HIV, VERS L'ARRÊT DE LA TRANSMISSION

STRUVAY S (1), PLUM PE (1), PIRARD C (1), MEURIS C (1), SAUVAGE AS (1)

RÉSUMÉ : Afin d'endiguer l'épidémie du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), il faut contrôler les nouvelles acquisitions. Cette prévention peut être divisée en quatre axes en fonction du risque d'exposition au virus d'immunodéficience humaine (VIH). Lors de la dernière décennie, de nouvelles stratégies de prévention, soutenues par diverses études, ont vu le jour. Celles-ci sont efficaces à condition d'être utilisées de façon combinée. Certaines ne sont pas dénuées de risque, voire controversées par certains auteurs.

MOTS-CLÉS : Prévention - SIDA - PEP - PREP - TASP - VIH

**TEN YEARS AHEAD IN INFECTIOUS DISEASES : AIDS/ HIV
TOWARDS STOPPING TRANSMISSION**

SUMMARY : In order to end the AIDS pandemic, new infections must be avoided. This prevention can be divided into four axes depending on the risk of exposure to the HIV virus. Over the past decade, new prevention strategies supported by various studies have emerged. These are effective when they are used in combination. Some are not without risk or even controversial according to some authors.

KEYWORDS : Prevention - AIDS - PEP - PREP - TASP - HIV

INTRODUCTION

Lors des 10 dernières années, la thérapeutique contre le virus d'immunodéficience humaine (VIH) a essentiellement évolué sur les indications des traitements et, notamment, des antirétroviraux (ARV). En effet, bien que deux cas d'éradication du virus aient été rapportés dans la littérature (1), nous ne pouvons considérer qu'il existe, actuellement, un traitement permettant de guérir du VIH. La meilleure arme que nous avons pour lutter face à cette maladie reste, toujours, la prévention et l'éviction de la transmission. C'est, notamment, dans ces stratégies qu'il y a eu le plus d'avancées.

En effet, depuis l'identification du VIH en 1983 (2), on estime le nombre de décès liés à ce virus à environ 36 millions (3). En 2018, dans le monde, il y avait encore 37,9 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH), mais seulement 24,5 millions bénéficiaient d'un traitement (3). En Belgique, la même année, ces chiffres étaient évalués à 19.213 patients infectés dont 17.466 bénéficiaient d'un suivi médical. La **Figure 1** schématise l'évolution des nouvelles infections dans notre pays.

Comprendre les populations à risque de contracter l'infection est fondamental à l'adaptation des stratégies de prévention. En Belgique, l'épidémie de VIH concerne surtout deux populations : les hommes ayant des relations avec d'autres hommes (HSH), qui représentent environ 44 % des personnes infectées et les personnes originaires d'Afrique subsaharienne ayant contracté l'infection par des rapports

hétérosexuels (40 %) (**Figure 2**). Cette dernière population comprend essentiellement des femmes (4). Les usagers de drogues intraveineuses ne représentent, en revanche, qu'un pour cent de la population vivant avec le VIH alors qu'ils représentaient 40 % il y a une vingtaine d'année (4). Rappelons également, que le risque de transmission par les produits biologiques a quasiment disparu grâce à l'application de mesures préventives, à l'amélioration du dépistage sérologique et au dépistage génomique viral (5).

Afin de limiter les nouvelles infections, divers moyens sont mis en œuvre et peuvent être divisés en quatre axes selon la période pré- et post-exposition au VIH (6) (**Figure 3**). Dans cet article, nous détaillerons, classe par classe, les différentes stratégies de prévention et les grandes études ayant permis leur validation, en s'attardant essentiellement sur celles survenues lors de la dernière décennie.

PRÉVENTION PRÉ-EXPOSITION SEXUELLE AU VIH

AVANT TOUTE EXPOSITION SEXUELLE

A. L'ÉDUCATION

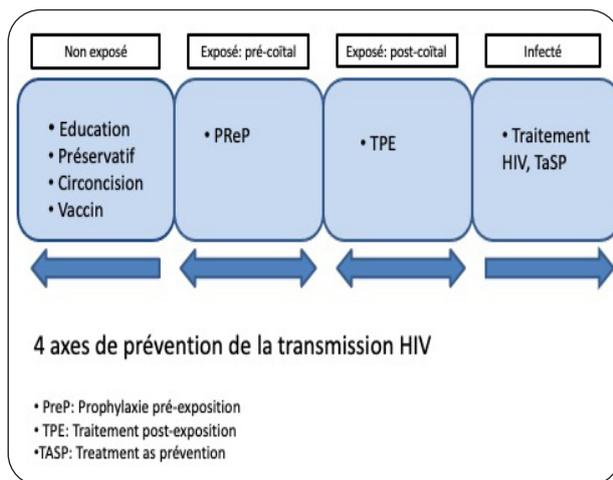
Diverses mesures de prévention peuvent être proposées avant même que le sujet ne soit en contact avec le VIH. L'éducation des adolescents à la prévention des infections sexuellement transmissibles, l'information sur les modes de transmission de celles-ci, sur les risques du multi-partenariat et tout mettre en œuvre pour favoriser l'accessibilité au dépistage, sont des mesures indispensables.

(1) Service des Maladies Infectieuses, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Nombre annuel de nouveaux diagnostics de VIH, de SIDA et de décès rapportés en Belgique, 1998-2018 (réf 4).



Figure 3. Les 4 axes de prévention de la transmission du VIH



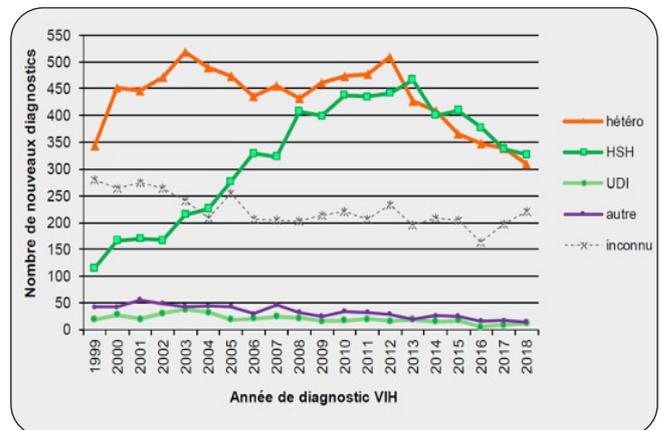
B. LE PRÉSERVATIF

Le préservatif a été longtemps un des seuls moyens de prévention connu et promulgué pour prévenir la transmission sexuelle du VIH. Son efficacité, dans les études observationnelles, ne serait que de 70 à 80 %, probablement en raison d'un usage non systématique et du risque de rupture du préservatif. Il a l'avantage, en revanche, de diminuer également le taux de transmission des autres infections sexuellement transmissibles (IST) (7).

C. LA CIRCONCISION

La circoncision, par l'ablation du prépuce riche en cellules de Langerhans et porteur de nombreux récepteurs et corécepteurs CCR-5,

Figure 2. Evolution du nombre de nouveaux diagnostics d'infections VIH par mode de contamination probable en Belgique, 1999-2018 (réf 4).



diminuerait de 2 à 8 fois le risque de contamination par le VIH (8).

D. VACCINATION

A ce jour, il n'existe pas de vaccin contre le VIH. Toutefois, plusieurs protocoles sont actuellement en cours. En 2009, l'essai RV144, un vaccin préventif, avait démontré une efficacité partielle, avec apparition d'anticorps protecteurs contre le VIH de 31 % après un schéma de 6 injections (9). Plusieurs essais de phases 2b/3, tels que les essais Uhombo et Imbokodo, lancés en 2016, sont en cours (10). Le premier, Uhombo, est un vaccin se basant sur le schéma de vaccination de l'essai RV144, actif sur le sous-type de VIH qui prédomine en Afrique australe, dont les résultats seront disponibles dans le courant de cette année. Le second a pour but de développer un vaccin mosaïque, avec effet protecteur potentiel contre plusieurs variants du VIH-1. Les premiers résultats de l'essai Imbokodo sont attendus pour 2021 (10).

EXPOSITION PRÉ-COÏTALE

A. LE TRAITEMENT PRÉ-EXPOSITION AU VIH (PrEP)

Ce traitement préventif consiste à administrer une bithérapie active contre le VIH préalablement à un rapport à haut risque d'infection par le VIH. Le but est d'atteindre une concentration d'antirétroviraux (ARV) suffisante dans les tissus génitaux et rectaux qui sont les principaux sites d'entrée du VIH lors d'une contamination par voie sexuelle.

La combinaison emtricitabine/ténofovir (ETC/TDF), en prise orale, est actuellement le seul

Figure 4. Schéma de prise de la PrEP de façon continue (emprunté: Aides.org).

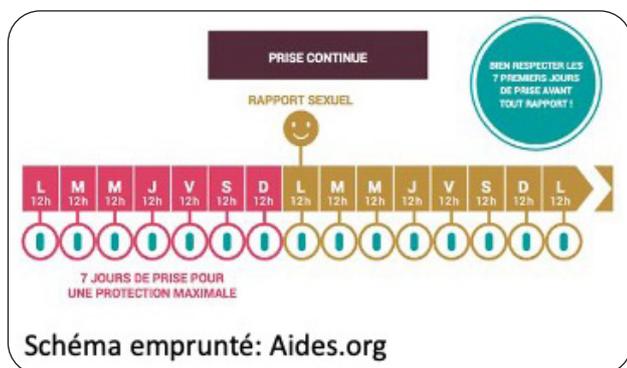
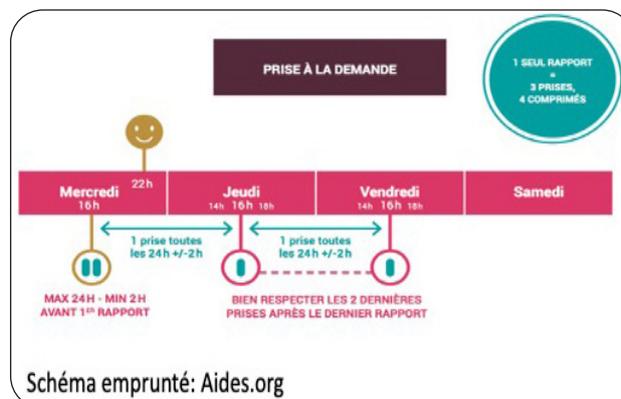


Figure 5. Schéma de prise de la PrEP de façon discontinue (emprunté: Aides.org).



traitement ayant prouvé son efficacité dans cette indication. Deux modes de prise de la PrEP se sont avérés efficaces pour prévenir la transmission de l'infection par le VIH chez l'homme :

- la prise en continu, un comprimé par jour (11) (Figure 4);
- la prise discontinue, avec une dose de charge de 2 comprimés au minimum 2 heures avant le premier rapport, suivie d'une prise quotidienne qui doit être poursuivie 2 jours après le dernier rapport (12) (Figure 5).

Iprex, une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, fut la première à évaluer la prise de PrEP en continu chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) et femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes et étant à haut risque de contracter l'infection (usage non systématique du préservatif). Si la réduction d'incidence du VIH dans le groupe traité n'était que de 44 % par rapport au placebo, l'efficacité était de 90 % si l'adhérence au traitement était supérieure à 90 % et de 92 % lorsque les ARV étaient détectables dans le sang (11), mettant en évidence l'importance de l'adhérence au traitement.

Lancée en 2012, l'étude ANRS iPERGAY montra une diminution d'incidence du VIH de 86 % lors de la prise de ETC/TDF en discontinu chez les HSH et femmes transgenres, la concentration de ténofovir étant plus faible au niveau vaginal qu'au niveau rectal (6). Comme aucun essai n'a étudié l'usage d'ETC/TDF en discontinu chez la femme, seule la prise en continu est donc recommandée dans la population féminine.

Ces résultats, ainsi que l'importance de l'adhérence au traitement, ont été largement reproduits dans diverses études telles Iprex Ole

(États-Unis), Partners Prep (Kenya, Ouganda), PROUD (Royaume-Uni) (13). Si les HSH représentaient la majeure partie de la population des études, des femmes transgenres (hommes devenus femmes) et des couples hétérosexuels ont également été inclus. La protection contre le VIH variait de 92 % à 100 % chez les participants dont les taux dans les échantillons prélevés suggéraient qu'ils prenaient bien le médicament quotidiennement (14).

En Belgique, depuis 2017, l'association ETC/TDF en préexposition au VIH est disponible et remboursée chez les personnes présentant un risque élevé de contamination par voie sexuelle. Actuellement, seuls les Centres de Référence SIDA sont habilités à rédiger les autorisations de remboursement, après évaluation des bénéfices et risques potentiels d'une PrEP pour le sujet demandeur d'une mise sous traitement. Afin de vérifier l'absence d'effets secondaires, l'adhérence au traitement, pour s'assurer de l'absence de contamination et dépister les autres IST, un suivi médical trimestriel doit être assuré. Les conditions de remboursement en Belgique sont détaillées dans le **Tableau I**.

PRÉVENTION POST-EXPOSITION SEXUELLE AU VIH

LE TRAITEMENT POST-EXPOSITION SEXUELLE AU VIH (TPE)

Le TPE consiste à administrer une trithérapie ARV le plus précocement possible après un risque élevé d'exposition au VIH afin d'empêcher la propagation du virus dans l'organisme et le développement des réservoirs viraux. Les **Tableaux II** et **III** représentent respectivement les risques de transmission du VIH et les recom-

Tableau I. Groupes cibles éligibles au remboursement de la PrEP.

HSH à haut risque d'infection VIH	Personne à haut risque individuel
Personnes ayant eu des pratiques sexuelles anales non protégées avec au moins deux partenaires lors des 6 derniers mois	Usagers de drogue injectable pratiquant l'échange de seringues
Personnes ayant eu plusieurs IST durant l'année écoulée	Personnes travaillant dans la prostitution exposées à des pratiques sexuelles non protégées
Personnes qui ont eu recours à la prophylaxie post-exposition plusieurs fois par an	Personnes exposées de manière générale à des pratiques sexuelles non protégées avec un haut risque d'infection par le VIH
Personnes qui utilisent des substances psychoactives lors de leurs activités sexuelles	Partenaire d'un patient VIH sans suppression virale

Source : Arrêté ministériel 16 juin 2017. Remboursement de la PrEP pour le VIH
HSH : hommes ayant des relations avec d'autres hommes

Tableau II. Risque de transmission du VIH suite à une exposition à partir d'une source infectée.

Type d'exposition	Risque de transmission du VIH
Rapport anal réceptif	1/90
Rapport anal réceptif avec éjaculation	1/65
Rapport anal réceptif sans éjaculation	1/170
Rapport anal insertif	1/666
Rapport anal insertif sans circoncision	1/161
Rapport anal insertif avec circoncision	1/909
Rapport vaginal réceptif	1/1.000
Rapport vaginal insertif	1/1.219
Projection de sperme au niveau oculaire	< 10.000
Fellation réceptive	< 10.000
Fellation insertive	< 10.000
Transfusion infectée	1/1
Partage de matériel intraveineux	1/149
Morsure humaine	< 10.000

mandations de prescription belges du TPE. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, idéalement dans les 4 heures suivant le rapport à risque et jusqu'à 72 heures au maximum après la prise de risque. Ce délai représente le temps entre la pénétration du virus et sa détection dans les ganglions, créant ainsi les réservoirs. Le traitement doit, ensuite, être poursuivi pendant une durée de 28 jours. En raison d'une impossibilité éthique de réaliser une étude randomisée contre placebo, les seules données d'efficacité du TPE proviennent d'études réalisées sur des animaux (15) ainsi que quelques études observationnelles chez l'homme (16, 17). Les études de cohorte de cette thérapie démontrent une efficacité de 99 %, mais celle-ci dépend de l'adhérence au traitement (16, 17).

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DE L'INFECTION PAR LES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH)

Durant de nombreuses années, le traitement antirétroviral n'a été remboursé chez les PVVIH que si le nombre de lymphocytes CD4 était inférieur à 350/mm³. Dans le but d'étudier la mise sous traitement précoce, l'essai international START a comparé le devenir de patients asymptomatiques traités d'emblée malgré des taux de lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm³ par rapport à ceux dont le traitement avait été débuté avec une lymphocytose CD4 inférieure ou égale à 350/mm³ (18). Après un suivi médian de 3 ans chez 4.685 patients, cet essai a été interrompu prématurément en raison d'un bénéfice net du traitement ARV précoce (diminution du risque d'événements graves de 57 %). A la suite de ces données probantes, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a modifié ses recommandations concernant le délai d'instauration du traitement. Depuis 2015, il est recommandé de démarrer un traitement ARV au moment du diagnostic, quel que soit le stade de l'infection.

Le traitement ARV est composé de molécules actives inhibant différentes étapes du cycle de réplication du VIH. Il est généralement composé de trois molécules agissant au minimum sur deux sites différents de la réplication du virus (Tableau IV). Un traitement efficace permet d'atteindre rapidement une charge virale indétectable et une remontée des lymphocytes CD4. Un bon contrôle virologique permet de diminuer le risque de morbidité et de mortalité lié au VIH (18). L'infection par le VIH est, actuellement, considérée comme une maladie chronique dans les pays ayant un accès facilité à ces traitements.

Tableau III. Aperçu des recommandations de prescription belges de TPE.

Caractéristique personne source	VIH positif avec charge virale inconnue ou détectable	VIH positif traité avec charge virale < 200 copies/ml depuis > 6 mois	Statut VIH inconnu chez groupe à prévalence élevée ou zone à haut risque	Statut VIH inconnu chez groupe à prévalence faible ou zone à faible risque	Viol (sauf si un préservatif utilisé ou violeur dont le statut sérologique VIH est récent et avéré)
Anal réceptif	Traitement recommandé	Traitement non recommandé	Traitement recommandé	Traitement non recommandé	Traitement recommandé
Anal insertif	Traitement recommandé	Traitement non recommandé	Traitement considéré	Traitement non recommandé	Non applicable
Vaginal réceptif	Traitement recommandé	Traitement non recommandé	Traitement considéré	Traitement non recommandé	Traitement considéré
Vaginal insertif	Traitement recommandé	Traitement non recommandé	Traitement considéré	Traitement non recommandé	Non applicable
Réceptif oral avec éjaculation	Traitement non recommandé sauf cofacteur (blessure)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé sauf cofacteur (blessure)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé sauf cofacteur (blessure)
Réceptif oral sans éjaculation	Traitement non recommandé sauf cofacteur (blessure)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé sauf cofacteur (blessure)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé sauf cofacteur (blessure)
Partage matériel injectable	Traitement recommandé	Traitement non recommandé	Traitement recommandé	Traitement non recommandé	

Tableau IV. Classe d'antiviraux et combinaison habituelle.

Classe d'antiviraux	Inhibiteur d'entrée
	Inhibiteur de fusion
	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)
	Inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse (INTI)
	Inhibiteur d'intégrase (INI)
	Inhibiteur de la protéase (IP)
Combinaisons recommandées en 1 ^{ère} intention	2 INNTI + 1 INTI
	2 INNTI + 1 INI
	2 INTI + IP (IP boosté avec Ritonavir ou cobisistat)

LE TRAITEMENT COMME PRÉVENTION (TASP)

L'essai HPTN 052 a comparé l'impact d'une mise sous ARV immédiate par rapport à un traitement différé, lorsque le partenaire séropositif avait moins de 250 CD4/mm³, sur le nombre de nouvelles acquisitions au sein des couples (19). Bien que les sujets bénéficiaient de conseils de prévention de transmission de l'infection, l'étude a démontré que la prise de traitement ARV réduisait de 96 % la transmission du VIH par rapport au bras contrôle. Les études PARTNER (20, 21) dont les premiers résultats ont été présentés en 2015 ont confirmé ce résultat, avec l'absence de transmission lors de rapports sexuels non pro-

tégés au sein de couples sérodiscordants dont le partenaire séropositif avait une charge virale indétectable (< 200/mm³). Reprise par ONU-SIDA en 2018, Prevention Access Campaign lance le slogan «U = U» pour «Undetectable = Untransmittable», campagne largement relayée par les médias lors de la journée mondiale du SIDA.

DISCUSSION

Mettre fin à l'épidémie de VIH n'est pas chose aisée. Malgré les différentes stratégies mises en place, de nouvelles infections surviennent chaque jour en Belgique. Diversifier et combiner les plans d'actions et sensibiliser les personnes à risque de contracter le VIH sont indispensables.

Depuis l'instauration de la PrEP, en 2017, on objective une réduction du nombre de nouvelles acquisitions, principalement chez les HSH (4). Il est toutefois probable que cette diminution soit également imputable à l'instauration de plus en plus rapide d'un traitement antirétroviral chez les PVVIH. La PrEP reste un sujet controversé. Bien que la combinaison ETC/TDF soit bien tolérée, le bénéfice d'exposer un sujet sain à un traitement médicamenteux reste toujours à mettre en balance avec le risque d'effets secondaires et le coût du traitement. De plus, la possibilité d'une aggravation paradoxale de la prise de risque, avec diminution de l'usage de préservatifs, l'augmentation des pratiques sexuelles à risque et du

nombre de partenaires, est à prendre en compte également (22).

La PrEP, le TASP ou encore le TPE, ne protègent pas contre les autres IST telles que les infections à *Chlamydia trachomatis*, gonocoque, papillomavirus, hépatites A/B/C, syphilis, etc. Depuis plusieurs années, ces IST sont en recrudescence, possiblement en raison d'une modification des comportements sexuels (14, 22, 23). L'impact du dépistage régulier des personnes sous PrEP ainsi que les campagnes de dépistages et de sensibilisation aux IST ne sont, cependant, pas à négliger (22). Une éducation sur les pratiques sexuelles doit donc accompagner les personnes chez qui la PrEP est proposée, mais devrait également être proposée à l'ensemble de la population.

CONCLUSION

La lutte contre le VIH reste un enjeu de santé publique mondial. En Belgique, le nombre de nouveaux diagnostics de VIH diminue depuis 5 ans mais le nombre total de nouveaux diagnostics reste élevé. Cette baisse est à mettre en relation avec les nouvelles indications des traitements ARV. Afin de poursuivre cette diminution, la prévention combinée est la solution et consiste à :

- sensibiliser à l'utilisation du préservatif et de la PrEP;
- inciter à se faire dépister rapidement après un risque et traiter immédiatement les personnes ayant le VIH en cas de diagnostic positif afin que le virus soit rapidement indétectable et qu'il ne puisse plus être transmis.

BIBLIOGRAPHIE

- Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019;**568**:244-48.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;**220**:868-71.
- ONUSIDA. Fiche d'information 2019. Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. [En ligne]. <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>. Consulté le 31 janvier 2020.
- Sasse A, Deblonde J, De Rouck M, et al. *Épidémiologie du SIDA et de l'infection à VIH en Belgique. Situation au 31 décembre 2018*. Bruxelles:Myriam Sneyers;2019;82.
- Coste J. Apport du dépistage génomique viral dans la sécurité transfusionnelle. *Rev Med Suisse* 2001;**3**:21328.
- Myron S Cohen, M Kumi Smith, Kathryn E Muessig, et al. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: where do we go from here? *Lancet* 2013;**382**:1515-24.
- Giannou FK, Tsiara CG, Nikolopoulos GK, et al. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission : a systematic review and meta-analysis of studies on HIV serodiscordant couples. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016;**16**:489-99.
- Szabo R, Roger V Short. How does male circumcision protect against HIV infection? *BMJ* 2000;**320**:1592-94.
- Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with alvac and aidsvac to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009;**361**:2209-20.
- Dennis R. Burton. Advancing an HIV vaccine; advancing vaccinology. *Nat Rev Immunol* 2019;**19**:77-78.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;**363**:2587-99.
- Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;**373**:2237-46.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD) : effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;**387**:53-60.
- Riddell J 4th, Amico KR, Mayer KH. A review HIV preexposure prophylaxis. *JAMA* 2018;**319**:1261-68.
- Spira AI, Marx PA, Patterson BK et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996;**183**:215-25.
- Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clinical Infectious Diseases* 2005;**41**:1507-13.
- Libois A, Florence E, Derdelinckx I, et al. Belgian guidelines for nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis. *Acta Clinica Belgica* 2017;**73**:275-80.
- INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;**373**:795-807.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;**316**:171-81.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;**375**:830-39.
- Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults : the first 4 years. *AIDS* 2007;**21**:1273-81.
- Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, et al. Effects of pre-exposure prophylaxis for the prevention of human immunodeficiency virus infection on sexual risk behavior in men who have sex with men : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;**67**:676-86.
- Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, et al. Incidence of gonorrhea and chlamydia following human immunodeficiency virus preexposure prophylaxis among men who have sex with men : a modeling study. *Clin Infect Dis* 2017;**65**:712-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr S. Struvay, Service des Maladies infectieuses, CHU Liège, Belgique.
Email : Stijn.struvay@chuliege.be