



Compte rendu de la
54eme Réunion Publique d'Information

Mercredi 15 juin 2005

Surcontamination,
« une seconde chance pour mourir plus vite »

Depuis la fin des années 90, Act Up a alerté sur le risque de surinfection que prennent les séropos ayant des rapports non protégés. Depuis 2002, une série d'études ont confirmé nos alertes et justifié nos interpellations des autorités sanitaires. La surinfection a des conséquences d'une part dans la prise en charge des séropos qui encourent un risque d'évoluer plus rapidement dans la maladie, et d'autre part en terme de santé publique car la surinfection pourrait favoriser l'émergence de virus multirésistants et plus agressifs.

Au cours de cette RéPI, la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris reviendra sur le « cas de New York » qui a mis en évidence l'existence d'un virus multirésistant et très virulent. Puis, Gilles Calvez (laboratoire de virologie de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière) expliquera les mécanismes de transmission du VIH et en particulier celui des virus résistants. Luc Perrin (sous réserve), de l'Hôpital universitaire de Genève dont les recherches portent sur la surinfection, présentera l'état des connaissances sur le sujet. Enfin, les implications de la surinfection sur la prévention seront envisagées avec nos invités ainsi que des membres de la commission Sexpol d'Act Up-Paris.

Table des matières

1.	Présentation de la RéPI (Hugues Fischer)	5
2.	Le cas de New York (Nicolas Auzeil)	5
3.	Intervention de Vincent Calvez	6
a.	Les mécanismes d'entrée du virus	6
b.	Les résistances	7
c.	Transmission de virus résistants	8
d.	Le malade de New York	8
e.	Faut-il traiter les primo-infections ?	9
f.	Discussion	10
4.	Luc Perrin : Infection double par le VIH-1, (co-infection et super infection)	12
a.	Les sous-types du virus	12
b.	Recombinaison des sous-types	12
c.	Répartition des sous-types dans le monde	13
d.	Les infections double	13
e.	La co-infection	13
f.	Caractéristiques cliniques de la co-infection	14
g.	Ré/Super infection	14
h.	Fréquence de la réinfection	15
i.	Les super infection (études systématiques)	15
j.	Malades avec super infection transitoire	16
k.	Impact de la double infection sur la progression de la maladie	16
l.	Conclusion	17
m.	Discussion	17
5.	Introduction au débat (Emmanuel Château)	18
6.	Conclusion	30

1. Présentation de la RéPI (Hugues Fischer)

Merci de votre présence à cette 54^e réunion publique d'information qui a pour sujet la surcontamination.

Suite à la médiatisation de ce qu'on appelle le cas de New York, nous avons décidé d'intervenir sur le sujet de la surcontamination, malgré le fait que n'est pas tant ce cas précis qui va nous intéresser. En fait, il va servir de prétexte pour montrer le décalage existant entre la médiatisation et la réalité scientifique. Il servira aussi à parler de la question de la prévention.

Le cas de New York vous sera présenté par Nicolas Auzeil (Act Up). Ensuite, pour aborder l'aspect scientifique de la surcontamination nous avons invité Vincent Calvez (laboratoire de virologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière), ainsi que Luc Perrin qui est l'un des spécialistes qui travaille depuis de nombreuses années sur la question de la surcontamination. Enfin, la discussion sur la prévention sera introduite par Emmanuel Château qui interviendra en tant que membre de la commission prévention d'Act Up-Paris.

2. Le cas de New York (Nicolas Auzeil)

Il s'agit d'un homme de 40 ans qui vit à New York et qui, à la mi-novembre 2004 consulte pour des symptômes : maux de gorge, faiblesse générale et fièvre. Le médecin prescrit un traitement symptomatique. Son état s'améliore mais rapidement, à la mi-décembre, il va rechuter. Cela va le conduire à consulter à nouveau un médecin qui va lui prescrire un test HIV, un bilan biologique. Les résultats de ces tests sont inquiétants : taux de CD4 très bas (autour de 80), charge virale très élevée (280 000 copies). A la mi-janvier, cet homme, toujours suivi, présente des maux de gorge persistants, une perte de poids assez inquiétante, et un état d'anorexie. Les médecins concluent qu'il est entré en phase sida.

En résumé, c'est un homme qui moins de cinq mois après avoir été contaminé est arrivé au stade sida.

Interrogé sur son passé, il indique avoir effectué cinq tests HIV entre 2000 et mai 2003 qui se sont tous

révélés négatifs. Il explique aussi qu'en octobre 2004, il a eu plusieurs rapports sexuels non protégés avec différents partenaires, qu'il a pris des dérivés amphétaminiques de type ecstasy.

Les médecins qui ont suivi cette personne se sont donc intéressés aux caractéristiques du virus qui l'a contaminé. Ils en ont isolés trois principaux :

1- L'homme héberge deux populations virales, une population R5 et une population X4. Il faut rappeler que pour entrer à l'intérieur des lymphocytes CD4, le virus doit au préalable s'attacher à la cellule et pour cela il utilise les récepteurs CD4 et les corécepteurs CCR5 ou CXCR4. Généralement, durant les premières années de l'infection par le VIH, c'est une population R5 qui domine. Et ce n'est que lorsque la maladie est à un stade plus avancé que l'on voit apparaître une population X4. Or, chez ce malade, dès le départ, on note les deux populations : l'une R5 et l'autre mixte R5-R4.

2- Le virus est résistant à tous les inhibiteurs de protéase. Il l'est aussi à la majorité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. En fait il n'est sensible qu'au T20 (fuzeon) et à l'efavirenz (sustiva) et c'est en utilisant ces deux molécules associées à quatre autres que le traitement est mis en place.

3- Examiné *in vitro*, son virus qui est multirésistant va se révéler avoir une capacité de multiplication supérieure à celle d'une souche virale sauvage.

Toutes ces caractéristiques font que l'équipe médicale qui a pris en charge ce malade a jugé que *le cas est relativement inquiétant puisqu'il s'agit à la fois d'un virus multirésistant et responsable d'une progression rapide.*

Cependant début juin d'autres chercheurs ont émis des remarques visant à relativiser le caractère exceptionnel du cas de New York. Ces réserves sont formulées sur la base de trois facteurs :

- Dès 1992, on savait qu'un certain nombre de personnes pouvaient être infectées par des virus X4 ou

R5-X4. Chez ces malades on observait une progression rapide vers la maladie ;

- Aux USA, on estime que chaque année il y a environ trente personnes dont la progression vers le sida se fait en moins de six mois, et 180 personnes dont la progression se fait en moins de 12 mois ;

- Quand on est infecté, on peut l'être initialement par une souche X4 qui peut régresser vers une souche R5 moins agressives. Mais chez un certain nombre de personnes, du fait de leur immunité, cette réversion peut ne pas se faire.

C'est pourquoi, plutôt que l'hypothèse d'une sorte de super virus, l'hypothèse d'une double infection est proposée : la personne aurait été contaminée une première fois par une souche du VIH-1 et puis peu de temps après par une souche différente. Ils avancent quatre arguments pour étayer cette hypothèse :

- 1 Le malade a eu, en peu de temps, avec plusieurs partenaires des rapports sexuels non protégés.
- 2 Entre décembre 2004 et février 2005, on a constaté chez cette personne une augmentation brutale de la charge virale qui aurait pu être la conséquence d'une seconde infection par une autre souche du virus.
- 3 Il existe une divergence entre le phénotype et le génotype des résistances. Cela plaide en faveur de l'hypothèse que la personne héberge deux souches du virus.
- 4 Ces deux souches X4 et R5-X4 existent.

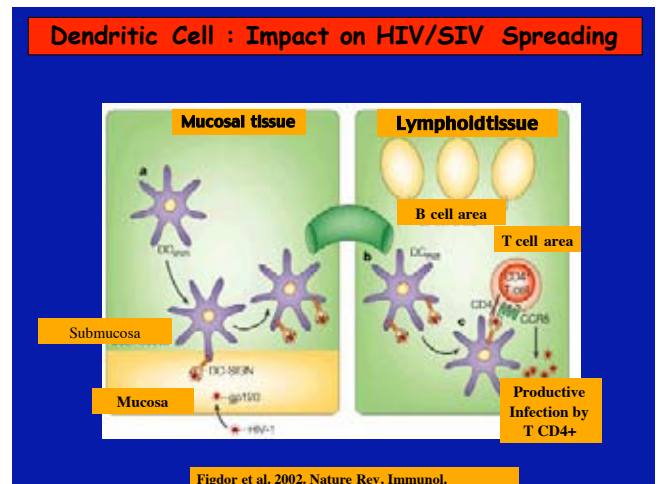
Donc finalement le malade de New York n'a pas été infecté par un super virus. Il aurait eu une double infection, c'est-à-dire une infection par deux souches différentes.

3. Intervention de Vincent Calvez

a. Les mécanismes d'entrée du virus

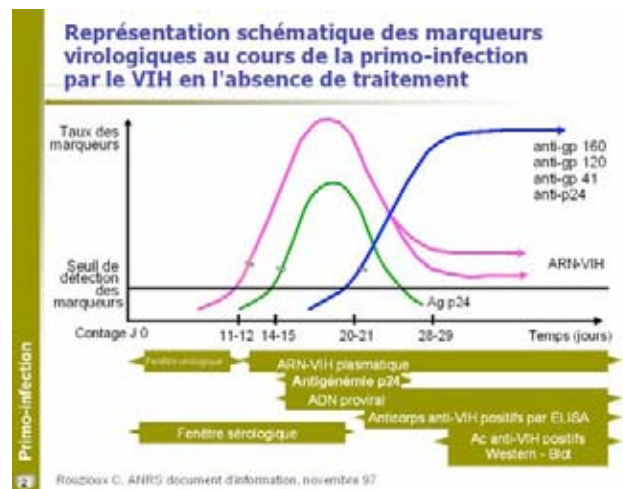
D'abord, à propos du mécanisme d'entrée du virus dans l'organisme : le virus entre et se fixe sur des cellules dendritiques sur un récepteur qui s'appellent le DC-sig. Il

va ensuite immigrer dans les tissus lymphoïdes et s'y

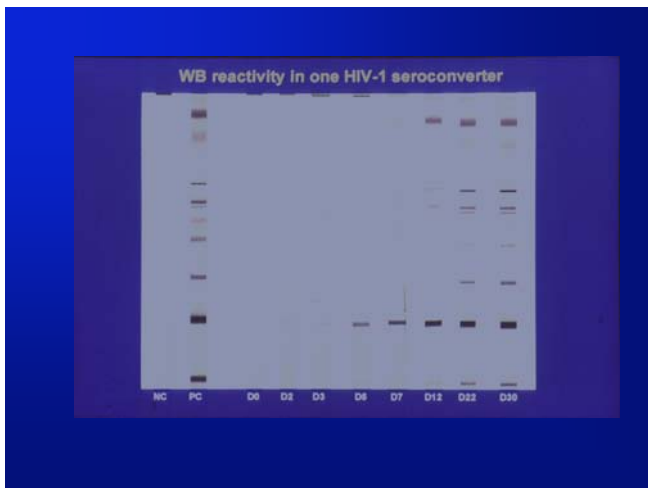


répliquer. Cela va entraîner, comme vous le savez, une destruction progressive de ces cellules soit par le biais de sa réplication ou éventuellement par la manifestation de système immunitaire dirigé contre ces cellules. La différence entre ces deux mécanismes n'est pas encore très bien comprise.

La figure 2 montre les marqueurs biologiques qui

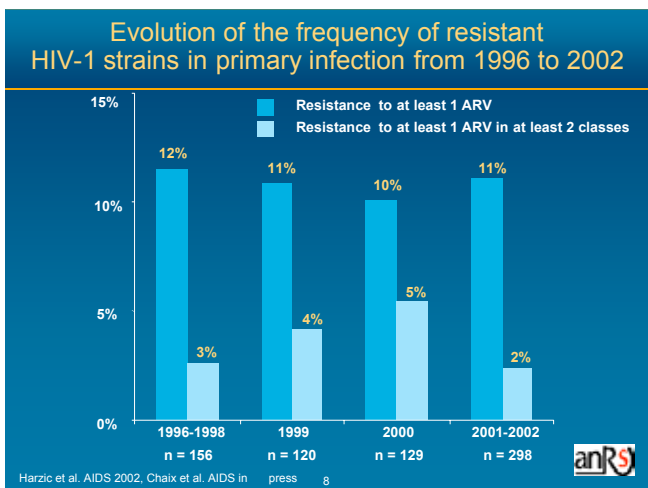


évoluent au moment de la primo-infection. Les marqueurs biologiques commencent à apparaître : l'ARN du virus commence à être détectable douze quinze jours après l'infection. L'antigène P24, une protéine du virus apparaît dans le plasma. Puis les anticorps apparaissent plus tard, 3 semaines en moyenne, après l'infection. Ce sont des signaux classiques en virologie : d'abord apparaissent les morceaux du virus puis les anticorps, quelques jours après.



La figure 3 montre les profils du test Western Blot permettant de détecter les anticorps spécifiques du VIH dans le sang tels qu'on les observe lors de la séroconversion. Les anticorps, absents à J0, vont progressivement et en un mois, se développer contre toutes les protéines du virus : le malade devient séropositif avec un Western Blot.

Comme vous le savez, la résistance au virus se fait par sélection de mutation et on peut suivre avec la séquence du virus l'apparition de mutations. La prévalence des mutations de résistance lors de la primo-infection est régulièrement étudiée. Plusieurs pays ont une surveillance régulière pour détecter si l'on augmente ou si on stabilise cette prévalence.

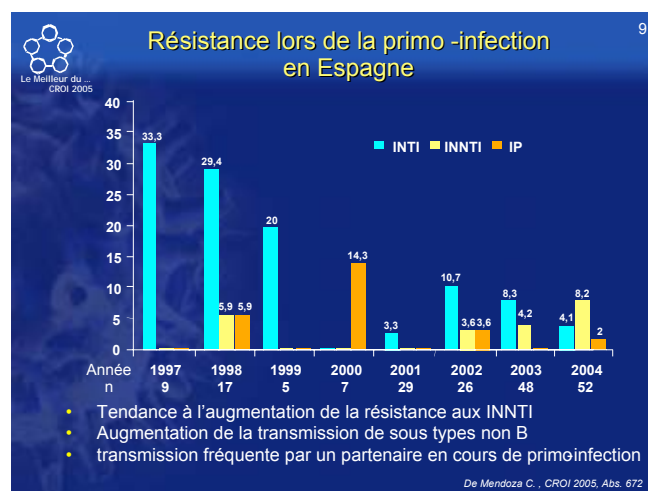


Dans les études françaises (fig4), on est autour de 10% de mutations de résistances au moment de la primo infection. Cette évaluation est probablement sous estimée : les techniques utilisées ne sont pas très sensibles. Avec des techniques plus performantes, on pourrait peut être atteindre

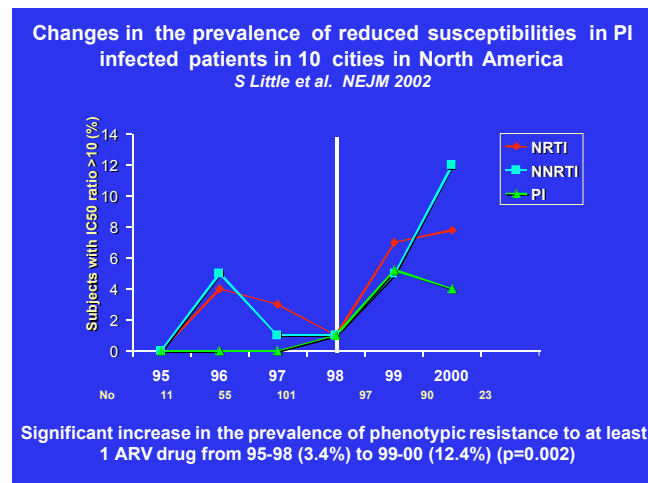
20 à 25% de mutations de résistance au moment de la primo-infection.

L'un des éléments nouveaux de ces dernières années est l'apparition de virus non B (c'est le virus B qui infecte majoritairement l'Occident). C'est une situation qui est liée, en plus des voyages, à l'augmentation d'une population migrante (Afrique subsaharienne) qui vient de s'installer en France. On a donc une épidémiologie virale qui change et on a aussi une façon d'aborder la résistance dans certains cas qui est différente.

b. Les résistances



Certaines études, en Espagne (fig5), montrent que les résistances aux inhibiteurs non nucléosidiques augmentent et des études américaines (fig6) montrent que la résistance a augmenté de manière importante entre 1999 et 2000. Mais une étude publiée l'année suivante a montré que



c'était probablement un événement dû au hasard. Il y a en fait une relative stabilité de la prévalence de la résistance.

Des études réalisées au moment de la primo-infection ont montré que la prévalence des mutations de résistance est de l'ordre de 20%. Mais, il faut souligner que, au cours du temps, quand on fait des analyses séquentielles chez ces malades, on va remarquer la disparition progressive des mutations de résistance. Mais cette disparition n'est qu'apparente puisqu'ils seront toujours archivés dans l'ADN proviral. C'est pour cette raison que l'on ne mesure la prévalence des mutations de résistance chez les malades qu'un an après la primo-infection. Et on trouve moins de virus résistants : il y a une réversion des mutations : en l'absence de traitement, les résistances ont tendance à disparaître au cours du temps. Il y a eu probablement des pics de résistance au moment où on ne traitait qu'avec des bithérapies.

c. Transmission de virus résistants

Maintenant, est-ce que les virus résistants se transmettent aussi facilement que les virus sensibles ? C'est une question qui reste très débattue. Il y a des études qui montrent que ces virus se transmettent moins facilement que les virus sensibles : leur capacité répliquative, leur fitness, serait moins grande.

D'autres études cliniques montrent que la transmission des virus résistants serait aussi importante que les virus sensibles.

Les virus résistants ne sont pas désavantagés dans la transmission

- Etude de patients récemment infectés
- Recherche de partenaires potentiellement à l'origine de la contamination
- La comparaison des profils de mutation dans 47 couples de transmetteurs montre que les souches de VIH résistantes semblent être transmises avec autant d'efficacité que les souches sauvages

Transmission de mutations dans la transcriptase inverse

Mutation	N trans/m total
M41L	5/6
D67N	2/2
T69D	2/2
K103N	7/8
Y181C	2/2
M184V	3/5
L210W	3/3
T215Y	2/3

Transmission de mutations dans la protéase

Mutation	N trans/h total
M46L/I	3/3
L90M	4/4

Hecht et al., abstract B5729, XV International AIDS Conference 2004.

Cette étude présentée à Bangkok (fig7) concerne des couples avec la personne qui s'est infectée et celle qui a infecté.

L'étude consiste à comparer la différence d'efficacité de transmission entre les souches résistantes et les souches sauvages.

d. Le malade de New York

Concernant le cas de New York, je l'interprète comme une coïncidence entre deux phénomènes rares. C'est quelqu'un qui se contamine d'emblée avec un virus extrêmement résistant et qui évolue très vite vers le sida. Or, on sait que dans la distribution normale des malades, il y en a 2 % qui évoluent très vite vers le sida dans les premières années après la contamination.

Alerte à New York !

- Cas clinique :
 - Homosexuel de New York consultant mi-décembre 2004 pour fatigue et pharyngite, sérologie VIH-1 positive, CD4 = 80 /mm³
 - Antécédents de dépistages négatifs (dernier en mai 2003) notion de prise de méthamphétamine et multiples contacts sexuels, état fébrile après rapports non protégés en octobre 2004
 - Réévaluation mi-janvier 2005 : perte de 4 kg, CD4 = 28 /mm³, ARN VIH = 232 000 c/ml, virus multirésistant
- (INTI : M41L, D67 D/N, V1181, M184 V/I, L210 L/G/M/R/V/W, T215C/Y, K 219E ; INNTI : K101E, Y181I ; IP : L10I, L33F, E34Q, M34Q, M46I, I54M, L63P, A71V, G73S, V771, I84V, L89V, L90M), double tropisme CCR5 et CXCR4
- Investigations épidémiologiques et virologiques en cours
- Pour mémoire, l'incidence de Sida observée dans la cohorte MACS au cours des 2 premières années après la séroconversion était de 2,1 %

17 Markowitz D., CROI 2005, Abs. 973b

A six mois, il y a 7 sur 10 000 qui vont évoluer vers le sida. Donc ce malade a probablement une évolution rapide vers le sida non pas en fonction d'une agressivité potentiellement élevée d'un super virus, mais plutôt dans le cadre de ces 2% de malades qui évoluent rapidement en fonction d'autres paramètres. Ce serait plutôt la conjonction de deux événements rares, l'évolution rapide et la contamination avec un virus résistant.

L'étude de deux malades parisiens qui ont été contaminés par des virus aussi résistants que le cas de New York tend à montrer que mon analyse est bonne. On était frappé par le fait que la réversion des mutations ne se faisait pas chez ces malades qui ont été suivis pendant trois ans sans traitement parce que le nombre de leurs CD4 restait suffisant. Ils n'évoluaient pas vers la maladie, et on ne voyait pas disparaître la résistance. Or d'habitude, dans les études que je vous ai montré, les résistances disparaissent.

En fait, qu'est ce qui se passe dans ce type d'histoire ?

Le malade source est traité par un traitement extrêmement lourd, une gigathérapie, le virus est sous pression de sélection de médicaments extrêmement importante, et il transmet un virus qui est monoclonal, il ne transmet qu'un virus qui est purement résistant. Donc la personne cible se contamine, et quand on fait de l'analyse clonale (séquencer les virus un par un dans le plasma), on s'aperçoit de l'absence de souche sauvage, on ne trouve que du virus résistant au moment de la primo-infection : le malade se contamine uniquement avec du virus très résistant, monoclonal, avec pratiquement aucune possibilité de réversion vers le virus sensible puisqu'il n'y a pas de virus sensible transmis. En fait quand on parle de réversion cela veut dire que chez le malade il y a le sensible et le résistant, et généralement le sensible réapparaît et le résistant disparaît. L'autre malade a exactement le même profil que le celui-ci.

Il est vrai qu'au départ la résistance représente environ 15% des transmissions, ce n'est pas énorme. Il y a généralement une ou deux molécules qui sont à l'origine de ces résistances. Mais de temps en temps, on est confronté à des dossiers de malades contaminés d'emblée avec des virus extrêmement résistants. Les deux malades parisiens sont très proches du cas de New York, sauf qu'ils n'ont pas évolué vite vers le sida : aujourd'hui, ils sont toujours à plus de 250 CD4.

e. Faut-il traiter les primo-infections ?

C'est un grand débat. Il est très difficile à trancher aujourd'hui. Les études présentées à la CROI n'ont pas montré de bénéfices évidents pour les malades traités en primo-infection.

Par ailleurs, concernant le rapport entre le tropisme du virus (X4 et R5) dont on a discuté tout à l'heure, une étude montrée à la CROI explique que chez des malades qui ont un nombre de CD4 élevé, le virus est R5. Mais plus le chiffre de CD4 est bas, plus il y a la mise en évidence de souches X4 qui seraient plus rapide (qui n'ont pas le même tropisme cellulaire). Notons que cela n'a pas pour l'instant

beaucoup d'implications. Peut être que la situation changera quand on aura des inhibiteurs du virus qui vont se fixer sur le CCR5 : cela nous donnera peut être des indications sur les malades chez qui il faudrait utiliser ces molécules.

Enfin la résistance au moment des primo-infections peut avoir son importance sur le plan thérapeutique.

Une étude montrée la semaine dernière au Québec par Marie Laure Chaix de la cohorte ANRS Primo (fig 11)

Estimated HIV-RNA reduction between HAART initiation and M3

	N	Crude reduction	Difference (sd)	P-Value	Adjusted difference (sd)	P-Value
Overall population						
Patients with a WT virus	259	- 3.48	-	<0.01	- 0.60 (0.16)	< 0.01
Patients with a resistant virus	35	- 2.77	0.71(0.20)			
Patients with a resistant virus						
Patients with ? 2 active drugs	21	- 2.97	- 0.60 (0.34)	0.08	- 0.17 (0.32)	0.60
Patients with 0-1 active drug	14	- 2.37				

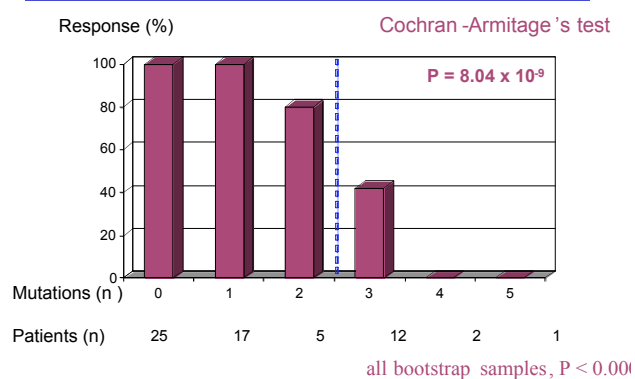
Adjusted for gender, age at enrolment, plasma HIV RNA, CD4 cell count and time since ir

M. L. Chaix a simplement regardé la réponse des malades au traitement en fonction du virus qui les a infectés (résistant ou sensible). La réponse est qu'il y a une différence dans la réponse. Les malades infectés par des virus résistants réagissent moins bien au traitement. Mais, pourquoi une moins bonne réponse ?

Cela avait déjà été suggéré dans un autre travail sur les marqueurs génétiques de résistance à l'Atazanavir (étude coordonnée par S. Yerly).

On s'aperçoit qu'à partir de trois mutations on a

ATV/RTV Resistance Score (10, 16, 33, 46, 60, 84, 85)



déjà une réponse au traitement qui est très diminuée. Il est donc facile d'imaginer que même une ou deux mutations vont suffire à diminuer l'efficacité d'un traitement.

f. Discussion

Question :

Quand tu parles du malade source multirésistant qui transmet des souches résistantes, transmet-il aussi une souche sauvage ? Qu'est-ce qui se passe, il y a une sélection ou moins de sélection naturelle ? Quelle est ta théorie sur la transmission du monoclonage ?

Réponse de Vincent Calvez :

Comme le malade est sous traitement, avec beaucoup de molécules, tout ce qui réplique chez lui au moment de la transmission c'est que du virus très résistant. Il n'y a pas du tout de réplication du virus sensible. C'est comme ça que je vois les choses, et donc cette personne ne peut transmettre que du virus résistant, et c'est la même chose au niveau des sécrétions génitales. Quand au virus sauvage, il est archivé dans les ganglions et dans les tissus lymphoïques, mais il est bloqué par le traitement.

Question :

Chez un malade infecté par un virus résistant avec la mutation M184V, est-ce qu'il est constaté ou non une baisse de fitness du virus ?

Réponse de Vincent Calvez :

Dans les cas qu'on a vu, six virus ont été transmis avec la mutation M184V, cela dit c'est pratiquement la seule mutation qui a disparu après. Mais elle est quand même passée au départ dans la transmission. Et comme ces malades étaient tous sous 3TC, ils étaient forcés d'avoir cette mutation au moment de la transmission.

Emmanuel Château :

Est-ce que vous pourriez donner des précisions sur les co-infections au moment de la contamination ? Et aussi sur la question de la présence des virus résistants dans la charge virale des sécrétions génitales.

Vincent Calvez :

Par rapport à la charge virale dans les sécrétions génitales : plus elle est basse dans le plasma, plus elle est basse dans les sécrétions génitales. Le problème se pose quand les malades ont des charges virales basses autour de 3000 copies, sous traitement stable depuis très longtemps, avec des CD4 stables, mais avec un virus très résistant. Au niveau génital, si l'on fait une analyse du virus qui circule, ils ont aussi un virus très résistant.

Donc la question de la hauteur de la charge virale est plutôt complexe. S'il est vrai que son niveau conditionne le risque de contamination, il ne faut pas non plus se rassurer avec une charge virale basse. Quelqu'un sous traitement avec une charge virale basse et des virus résistants : il peut les transmettre.

Question :

A propos de l'absence de réversion pour le virus. C'est une absence qui est dû à l'absence de transmission initiale de virus sauvage ou est-ce en lien avec le fait que la quantité de virus résistant est tellement importante qu'il ne peut plus descendre à quelque chose de moins fort ?

Réponse :

Certaines de ces mutations sont délétères pour la réplication des résistances, mais d'autres pas du tout. Et par rapport à la question sur la M184, chez l'un des malades, c'est la première qui a disparu. Il y a pas mal d'arguments pour dire qu'elle gêne le virus et ce n'est pas par hasard qu'elle le gêne.

Question :

Mais au niveau de la fitness, ce virus là, il est aussi agressif ?

Réponse :

Oui, on l'a testé et il est aussi agressif qu'une souche sauvage.

Hugues :

On dit qu'il s'opère une sorte de sélection dans les virus résistants transmis, que finalement ceux qui ont été transmis sont ceux qui ont la meilleurs fitness.

Luc Perrin :

Disons que c'est une population monoclonale chez les malades traités aussi. On a eu des cas comme celui que tu as décrit (en Suisse). Le virus du malade et celui transmis à la personne infectée était le même. Ce qui plaide en faveur d'une monoclonalité par compartiment dans le sperme ou dans le sang. Cela n'est pas vrai quand on développe une résistance. Dans ce dernier cas, on commence par avoir jusqu'à 20 mutations. Il y a une pression sélective pendant des années et cela devient monoclonal. Je crois qu'il est difficile de sélectionner le virus sauvage chez la personne infectée parce que tout simplement il n'y en a pas.

Question :

Je travaille au sein de l'association des familles pour « survivre au sida » et on connaît un certain nombre de couples dont l'homme est séropositif sous traitement, la femme est séronégative, et ils ont des rapports non protégés depuis des années jusqu'à douze ans pour certains couples sans que la femme devienne séropositive, elle fait des bilans régulièrement. Il y a suffisamment de couples dans ce cas de figure pour qu'on se pose la question, quels éléments vous pouvez nous donner sur cette question ?

Il y a, par ailleurs, 15 à 20% des personnes qui peuvent avoir une charge virale indétectable dans le plasma et dont le virus est tout à fait détectable dans les sécrétions vaginales ou le sperme. Comment savoir qu'une personne dont la charge virale indétectable dans le sang est détectable dans ses sécrétions génitales, comment savoir si l'on fait partie de ces 20% ?

Vincent Calvez :

Par rapport à la question des couples sérodifférents qui ont des rapports sexuels non protégés depuis très longtemps, sans transmission, il y a beaucoup d'études qui

montrent que les malades sous traitement et contrôlés sont beaucoup moins contaminants que ceux qui ne sont pas sous traitement. Et il y a même des études pour montrer que la phase la plus contaminante est celle de la primo-infection.

Luc Perrin :

Je peux ajouter que les virus dans les sécrétions génitales montent et descendent. Cela veut dire qu'il ne faut pas se fier à une seule valeur négative : cela signifie qu'on n'est pas négatif tout le temps. On ne doit pas oublier les précautions. Il ne faut pas oublier que la transmission du virus est très inefficace, cela signifie qu'il faut avoir en moyenne 100 rapports non protégés pour être infecté. Mais, il y a aussi des gens qui s'infectent par le premier rapport non protégé. Donc ce type de statistiques ne veut rien dire en terme de prévention.

J'ajoute que le risque de contamination augmente avec quelqu'un qui a, par exemple, une charge virale de 100 000 copies dans le plasma. C'est une « bombe ambulante ». Il est contaminant avec une fréquence d'environ 10%.

Ce n'est pas parce que l'un des partenaires du couple sérodiscordant est traité qu'il est non contaminant. Avec des études de suivi sur de grands nombres, on voit que cumulativement dans le temps, il y a des contaminations.

Question :

Qu'est ce qui rend une personne contaminante ou non avec une charge virale indétectable dans le sang ? Et est-ce qu'il y a des chercheurs qui s'intéressent à cette question ?

Luc Perrin :

C'est une question complexe que les chercheurs n'aiment pas aborder. Ils ont peur que les gens calquent leur comportement de prévention sur les résultats d'un seul test alors même que les résultats de ces testes sont variables et difficilement prévisibles dans le temps. Cela est tributaire de plusieurs éléments : les médicaments, dont certains ont une durée de vie plus longue que d'autres, la compliance à

100%, etc. Si j'étais sûr que vous serez tout le temps indétectable à moins de 10 copies, je dirai qu'il n'y a pas de précaution à prendre, mais il n'y a aucune certitude à ce niveau.

On sait par ailleurs que la compliance à 100% n'existe pratiquement pas. Quand on fait des études, on se rend compte que les malades ne prennent pas leurs médicaments toutes les douze heures. On voit aussi qu'ils sautent des doses régulièrement, ce n'est pas un comportement spécifique au VIH, il est observable dans toutes les pathologies au long cours.

On peut donc difficilement rassurer quelqu'un en lui disant qu'il ne fait courir aucun risque sous prétexte qu'il a été indétectable cinq ou six fois de suite. J'aimerais ajouter que cela va peut être changer avec l'arrivée des anti-CCR5. La durée de vie de ces médicaments est longue et on pourrait envisager les choses différemment.

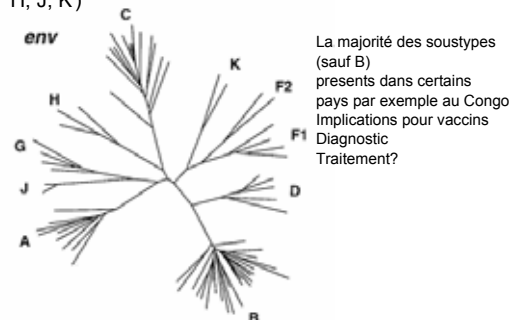
4. Luc Perrin : Infection double par le VIH-1, (co-infection et super infection)

Pour commencer, il ne faut pas parler du VIH au singulier mais des VIH au pluriel.

Nomenclature VIH-1

3 groupes: M largement majoritaire, N,O

Groupe M: 11 sous-types (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J, K)



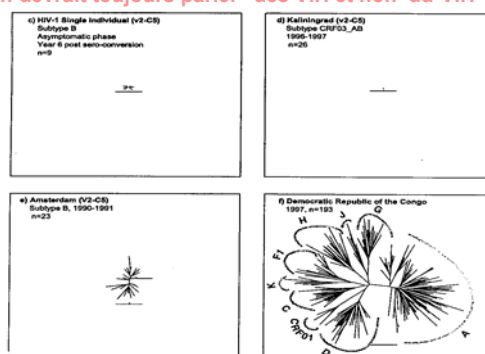
C'est un virus d'une diversité extraordinaire. Il y a trois groupes de virus qui traduisent trois passages du singe à l'homme (M, N, O). Ce sont les français qui ont fait pratiquement tout le travail sur les groupes N et O. Tous ces virus ont une diversité absolument extraordinaire. A l'intérieur d'un sous-type, le C par exemple, si l'on fait des

séquences et que l'on regarde les acides aminés, la divergence entre les virus du même sous-type est de l'ordre de 10 à 20%. Mais elle peut atteindre 50% entre le C et le B pour certaines régions du gène : cela veut dire que l'on a une différence qui pourrait être comparable à celle de l'hépatite C et le VIH (pas tout à fait, mais c'est juste pour illustrer à quel point deux sous-types du même virus peuvent être différents). C'est une spécificité du VIH, pour la plupart des autres virus, il n'y a pas autant de différences. Vous verrez que cela a des conséquences par la suite.

a. Les sous-types du virus

Distances génétiques (différences) VIH-1

On devrait toujours parler des VIH et non du VIH

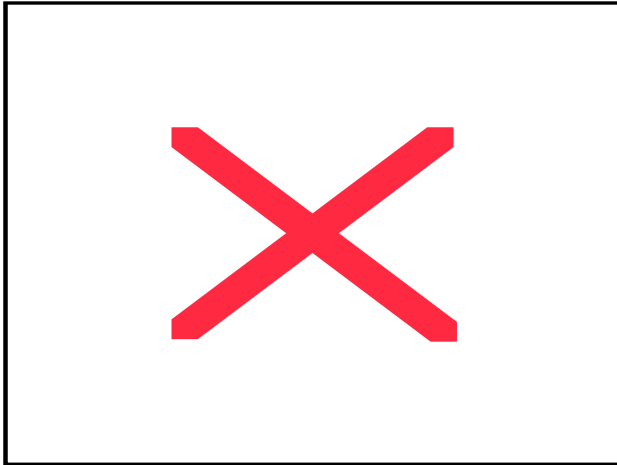


Korber et al. British Medical Bulletin 2001,58:19-42.

La longueur des branches traduit la diversité des virus. Les figures illustrent ce qu'on trouve : au début d'une infection à Kaliningrad, quand les gens ont commencé à être infectés (les toxicomanes pendant les premiers mois) ; chez les malades infectés à Amsterdam (pendant une longue période) ; en la République démocratique du Congo où il existe tous les sous-types, sauf le B. Cela veut dire qu'on ne doit plus parler du virus VIH, mais des virus VIH.

b. Recombinaison des sous-types

Cela devient plus compliqué quand les sous-types (il y en a onze) se recombinent : un nouveau virus apparaît avec un petit bout du A, un petit bout du E, et parfois il y a même trois virus différents qui se recombinent. Ces virus

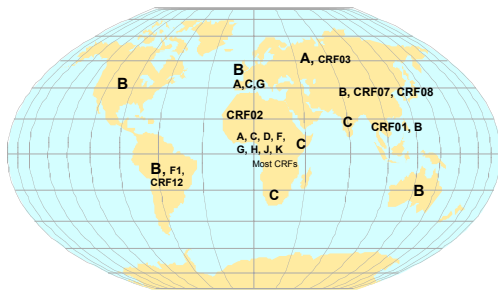


sont prédominants dans certaines régions du monde. En Afrique de l'Ouest, par exemple, le CRF2 prédomine. C'est donc encore plus compliqué qu'une simple question de sous-type.

c. Répartition des sous-types dans le monde

Originellement il n'y avait que le sous-type B en Europe, mais aujourd'hui, il y a environ 15 à 20% de virus

Les sous-types et les "formes recombinantes circulantes) prédominant dans le monde



non B (en France et en Occident d'une manière générale). La population des homosexuels jusqu'à il y a cinq à six ans n'était infectée que par le B. 10% à 15% aujourd'hui sont infectés par des non B.

d. Les infections double

Je préfère parler d'infection double plutôt que de super infection. Il y a deux choses à distinguer : la *co-infection* qui consiste en la transmission de deux ou trois virus au moment de l'infection aiguë. C'est une situation qui survient, en général, par des prises de risque multiples dans la première année de l'infection. Puis, il y a la *réinfection*,

ou *super infection* par une seconde souche virale chez un malade qui est déjà infecté depuis une longue période, en général plus d'une année (ce sont des circonstances particulières).

On a montré pour le singe chez qui on a induit artificiellement une réinfection qu'elle diminue avec le temps : si l'on fait une injection avec une autre souche deux semaines après la première infection, il y a 100% d'infection Et puis, plus on attend moins il y a de co-infection observée dans ces conditions expérimentales particulières.

Concernant l'émergence de formes circulantes, comme celles observées tout à l'heure avec du A et du E recombiné, il faut d'abord qu'il y ait un individu primo infecté par deux virus. Cela a été observé chez les Cubains par exemple : il n'y pas beaucoup d'infections mais, chez ceux infectés, il y a « une vraie forêt vierge », une infection d'une diversité phénoménale parce qu'ils se sont beaucoup déplacés en Afrique. Je souligne que la prévalence des réinfections est peu explorée. On sait peu de choses sur cette question.

Il existe différentes méthodes pour mettre en évidence les réinfections. La méthode classique consiste à faire des séquences chez les malades qui ont un traitement et qui n'y répondent plus. Ensuite, on élabore un arbre phylogénétique que l'on compare à la séquence préalable. On constate qu'elle n'est plus la même. La conclusion serait qu'il y a eu une réinfection ou une co-infection avec l'émergence d'une souche particulière. Une autre méthode utilise une technique plus compliquée : prendre les virus un par un en diluant le plasma, on fait des réassortiments de gènes (ce sont des techniques relativement peu sensibles sauf le clonage, mais on ne peut pas faire du clonage sur des milliers d'échantillons). Il y a enfin les PCR spécifiques qui sont d'une sensibilité importante : on a des amorces qui correspondent à des structures particulières du virus. Le problème, c'est qu'il faut savoir ce qu'on cherche, c'est donc une limitation.

e. La co-infection

D'abord quelques études systématiques.

- Une étude (*Grobler*) faite à Captown en Afrique de Sud. 31 femmes avec une infection récente ont été étudiées. Elles n'ont pas été sélectionnées, ce sont les premières qui se sont présentées avec une infection. Ils ont constaté que six d'entre elles étaient infectées par deux sous-types C distincts (le sous-type C est prédominant en Afrique de Sud). C'était une fréquence de 19% chez ces femmes qui étaient probablement des prostituées.

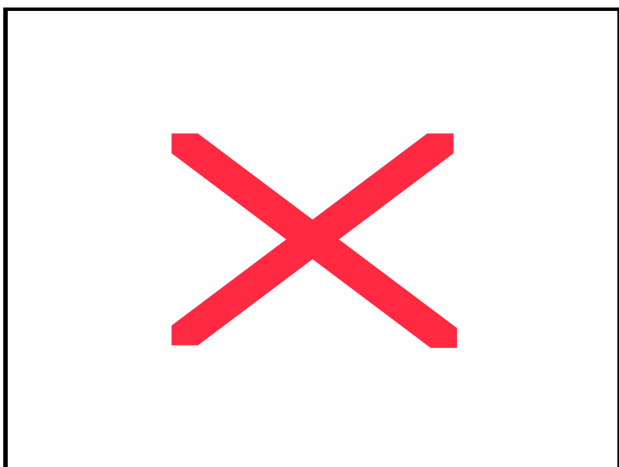
- A San Diego (*Smith*) sur 78 infections récentes avec des facteurs de risque variés, la super infection a été détectée chez 3 personnes : deux cas sont infectés avec trois virus (deux résistants et un sauvage) ; un cas est infecté avec deux virus dont l'un est sauvage et l'autre résistent. Toutes ces infections sont à l'intérieur du sous-type B (seul le sous-type B est présent dans la région de San Diégo).

- A Genève (*Yerly*) sur 58 toxicomanes avec une infection récente, trois personnes avaient une co-infection B et CRF11 (ce sont les deux sous-types qui circulent chez les toxicomanes de la région).

Donc, les co-infections sont plus fréquentes dans les régions d'endémie élevée : en Afrique, dans les pays Occidentaux.

f. Caractéristiques cliniques de la co-infection

Pour l'étude dont j'ai parlé chez les toxicomanes en



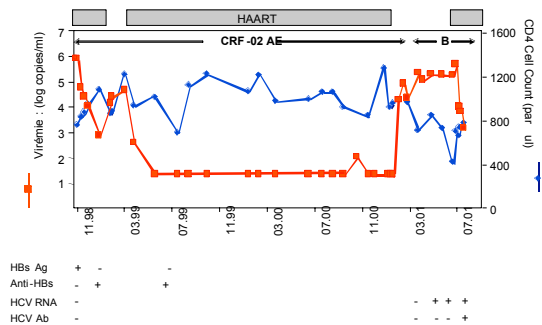
Suisse. J'avais précisé qu'il y avait deux sous-types en circulation chez eux. Ce qui caractérise la co-infection c'est le déclin très rapide des CD4 : quelques mois.

g. Ré/Super infection

Là, on envisage la situation de quelqu'un qui a une infection chronique. Quelles sont les chances qu'il soit infecté par un second virus ?

Plusieurs cas ont été bien décrits et, à posteriori, ce cas (fig f) ne correspond pas à une super infection : un

Super-infection chez un homosexuel traité dès l'infection aiguë lors d'une fenêtre thérapeutique



Jost, NEJM (2002)

malade (blanc) avec une infection aiguë (CRF, virus recombinant que l'on trouve dans l'Afrique de l'ouest) qui a fait du tourisme sexuel. Il a été traité dès l'infection aiguë et a été très bien contrôlé (baisse de la virémie et augmentation des CD4). Il a été vacciné ensuite dans le cadre d'un Protocole avec une interruption de traitement pour voir si la vaccination est efficace. Pendant la période où le traitement a été arrêté, ce malade a voyagé au Brésil. Il a eu plusieurs contacts sexuels (homo) avec prise de risque, et a été à nouveau infecté : sa charge virale a explosé. Lors de la première infection on savait que le virus était le B. On a fait une analyse génétique de ses virus et on a vu qu'il a été réinfecté par un CRF. C'est ainsi qu'on a pu montrer que dans le réservoir il n'y avait que du AE, et que dans la seconde partie de la courbe de la virémie, il y a les deux virus présents. Notons qu'à la même période, il a fait une séroconversion pour l'hépatite C. Il s'est donc exposé d'une façon massive et a réussi à se faire super infecter par le HIV.

Comme il était traité par HAART pendant toute cette période, s'agit-il d'une co-infection ou réinfection ?

h. Fréquence de la réinfection

On a aussi cherché à évaluer chez les toxicomanes la fréquence de la réinfection. On a suivi 40 personnes au stade chronique de la maladie, après la période aiguë, pendant une période médiane de 15 mois. Nous avons observé une super infection transitoire.

On a aussi suivi des infections de toxicomanes (156) avec une infection chronique qui a duré très longtemps, avec élévation inexplicite de virémie. Il y a eu 5 personnes avec une montée inexplicite de virémie, et 2 sur les cinq avaient une super infection. Chez les trois autres, on a trouvé une infection transitoire.

i. Les super infection (études systématiques)

Les études systématiques ont montré :

- à Captown (Grobler) : sur 221 femmes qui ont été suivies, durée moyenne de 12 à 25 mois (dans cette région du Captown il n'y a que le virus C qui circule ; les techniques employées permettent de retrouver deux virus C). Il n'y a eu aucune super infection.
- A San Francisco (Gonzales) : 718 homosexuels suivis (1072 années de suivi). Aucune super infection détectée.
- Au Burkina Faso (Manigart) : 147 prostituée femmes. On a trouvé deux personnes avec une super infection.
- A Genève (Yerly) : 196 toxicomane suivis. On a trouvé 3 personnes avec super infection.

Evidence d'une protection de la réinfection par le même sous-type

Si l'on regarde d'une façon un peu plus détaillée ces datas, on constate l'évidence d'une protection de la réinfection par le même sous-type. Cela veut dire que, au stade chronique, lors de la réexposition au même sous-type, il y a peu de chance de réinfection par le même sous-type.

Voilà quelques arguments : à San Francisco (seul le sous-type B circule dans la communauté gay), il n'y a eu aucune ré/ super infection dans deux études chez 37 et 78

personnes (avec infections chronique et un suivi cumulatif de 215 et 1200 années respectivement) ; chez 104 personnes avec une infection chronique récente de la même région (San Francisco), pour un suivi cumulé de 295 années, il y a eu 3 personnes avec co-infections par un sous-type B. Donc, au moment de l'infection aiguë ou pendant la première année, on est capable d'avoir une super infection, une réinfection par un virus du même sous-type. Par la suite, il semble qu'il soit plus difficile de se réinfecter par un virus du même sous-type : il y a une sorte de protection qui se met en place.

En Espagne, chez 28 couples discordants (tous de type B), on n'a pas observé de super infection.

A Captown (le C est prédominant), chez les 221 femmes étudiées (suivi 12 à 25 mois), il y a eu zéro super infection. Mais, pour les infections récentes, comme on l'a montré dans une autre étude, il y a eu 19 % de co-infection. Donc de nouveau une protection, probablement pour le même sous-type, mais aucune protection quand on n'a pas de réponse immunitaire.

La ré/super infection observée plus fréquemment dans les régions où plusieurs sous-types circulent

- Au Burkina Faso où il y a de multiples virus (B, C, les recombinants, etc.), sur 147 prostituée femmes, on a trouvé deux personnes avec une super infection.
- A Genève, sur 196 toxicomanes, on a trouvé 3 super infections. Quand on regarde dans les détails : 2 de ces malades étaient infectés par le B, et ensuite ils ont été infectés par un CRF11 ; un autre était CRF11 initialement, puis a été infecté par B. Donc de nouveau on a un sous-type différent au moment de la réinfection
- Au Kenya, chez 20 prostituées femmes, de nouveau, à chaque fois qu'il y a une réinfection (3 ré/super infection), on voit qu'elle a lieu avec une autre souche du virus.

- En Thaïlande (80 toxicomanes suivis), 2 ré/super infections.

Cela indique que la ré/super infection est observée fréquemment dans les régions où plusieurs sous-types circulent.

Alors, dans quelle mesure vous pouvez considérer que vous, homosexuels français vous êtes concernés ?

Vous êtes concernés du fait que dans le milieu gay, actuellement, il y a environ 15% de malades nouvellement infectés qui le sont par des virus non B. Le risque d'une nouvelle infection en cas d'exposition est réel.

j. Malades avec super infection transitoire
(Insérer fig h)

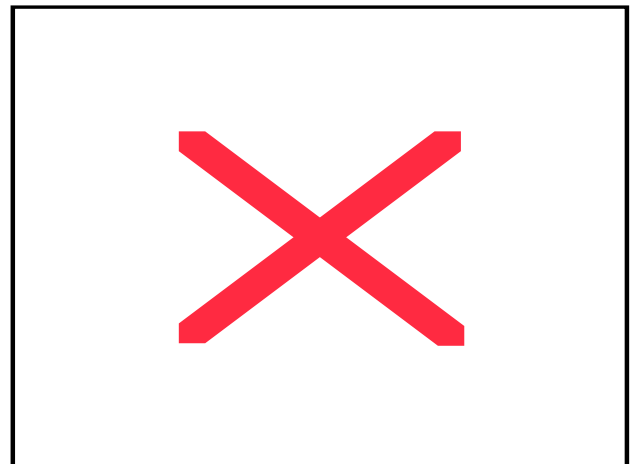
Ce cas est intéressant parce qu'on a employé une technique PCR qui est extrêmement sensible, cela veut dire que l'on arrive à détecter 1/500 000 virus en circulation.

Il s'agit d'une malade caucasienne (blanche), utilisatrice de cocaïne, infectée initialement par CRF11 (elle n'était pas traitée). On a observé à un moment les deux virus circulant (B et CRF11). Et puis, à un moment donné, le B a disparu et il n'est resté que le CRF11. C'est donc une malade qui a été réinfectée par le virus B et qui a été capable de l'éliminer.

En règle générale, les techniques que l'on emploie pour chercher la super infection ne sont pas si sensibles. *Cela signifie peut être qu'une super infection transitoire n'est détectée qu'exceptionnellement : on arrive à s'en défaire habituellement.*

L'histoire d'un autre malade est intéressante : une femme (blanche), progresser lent pendant de très nombreuses années (50 mois à un taux de T4 important), infectée par la souche B. Et puis, tout d'un coup, elle fait un syndrome antirétroviral aigu (mononucléose), sa virémie bondit à un million de copies, ses CD4 s'effondrent.

C'est donc un malade qui contrôlait parfaitement sa

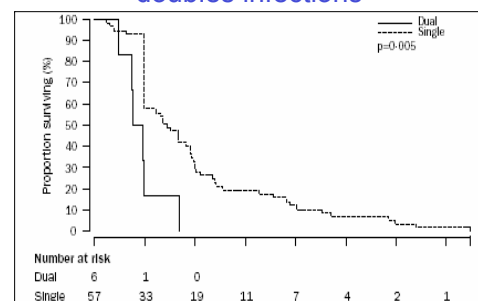


virémie et qui, à l'occasion d'une autre infection, voit sa charge virale exploser et ses T4 s'effondrer. C'est la raison pour laquelle on ne devrait pas parler du virus, mais des virus VIH. Il est vrai qu'il y a moins de différence à l'intérieur d'un même sous-type au niveau B, moins de différence à l'intérieur de A, mais quand on compare A à B c'est presque comme si on comparait l'hépatite B à l'hépatite C. Ce n'est pas autant que ça, c'est juste pour illustrer à quelle point la différence peut être importante. Le virus de la grippe, par exemple, on dit qu'il change chaque année, mais en fait, comparativement aux différences entre les souches du VIH, il ne change pas.

k. Impact de la double infection sur la progression de la maladie

Une étude systématique (Gottlieb dans le Lancet), 64 malades étudiée dont 6 avec infection double même si

Période sans SIDA pour mono et doubles infections



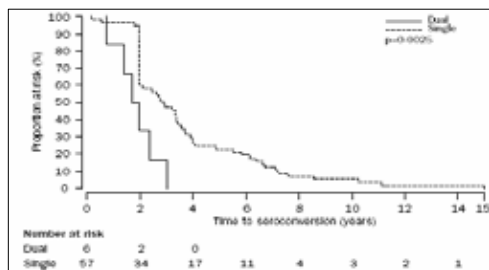
Infections doubles: 5 co -infections, 1 super -infection

Gottlieb et al. Lancet 2004;363: 621

l'observation ne s'est pas effectuée sur un nombre important de malades. On essaie d'y calculer la période moyenne pour

que les malades mono et double infection progressent vers le sida : *En mono infection, la progression vers le sida prend des années ; en double infection, ils progressent beaucoup*

CD4 < 200/μl chez les personnes avec mono et double infections



Gottlieb et al. Lancet 2004;363: 621

plus rapidement vers le sida. La même chose est observée concernant la baisse des CD4.

1. Conclusion

La co-infection est difficilement détectable cliniquement parce qu'elle est sans implication clinique majeure la différenciant de la mono infection. Elle est néanmoins fréquente chez les personnes qui s'exposent par une prise de risques.

La ré/super infection est relativement rare (sauf en Afrique). Elle est dû généralement à une souche virale d'un sous-type différent de celui ayant infecté initialement le malade. D'où l'hypothèse d'une résistance à la super infection concernant le virus du même sous-type. En Occident, cela avait moins d'implications comme vous l'avez vu chez les homosexuels de San Francisco (il n'y avait que du B). Mais, aujourd'hui, aussi bien chez les homosexuels que chez les toxicomanes, il y a une exposition potentielle plus importante à d'autres souches du fait de l'augmentation du nombre de virus non B. La ré/super infection dans ces cas là a des implications cliniques dont l'effondrement des CD4. Il faut donc prendre des précautions systématiques aussi bien pour les contacts entre personnes infectées que pour des contacts dans un couple sérodiscordant.

L'infection double fait progresser beaucoup plus rapidement vers la maladie. C'est quelque chose qui n'est pas discuté.

Enfin, pour le développement du vaccin, il faut penser qu'il y a une induction sous-type dépendante, d'où la nécessité, si l'on veut qu'il soit efficace, d'inclure plusieurs sous-types.

Il est, par ailleurs, nécessaire de faire plus d'études systématiques pour mieux comprendre ces phénomènes.

m. Discussion

Question :

Si les CD4 baissent, alors qu'on a été stable pendant 4 ans, cela veut-il dire qu'on a été co-infecté ?

Réponse :

Ah non, pas du tout. Il peut y avoir de multiples raisons dont des causes génétiques. Il y a des gens qui n'ont pas les récepteurs CCR5, ce qui explique la lente progression, il y en a qui sont hétérozygote : il n'en ont qu'un sur deux. Il y a plusieurs facteurs qui accélèrent la progression. Le HIV c'est une maladie multifactorielle, il est difficile d'y situer avec précision l'impact d'un élément en particulier. C'est la raison pour laquelle j'ai voulu citer des chiffres pour expliciter ce que cela représente : la super infection c'est entre 1% et 5% dans les régions où plusieurs sous-types du virus circulent et où les gens prennent très peu de précautions. Autrement dit, si des précautions étaient prises, la réinfection serait un phénomène rare.

Question :

Vous avez montré tout à l'heure un cas où il y avait une infection transitoire avec une cohabitation de deux sous-types, puis c'était passé à B, puis cela a disparu. Mais le virus qui a disparu, il doit bien être archivé quelque part ?

Réponse :

Il est certainement archivé. Par exemple, on vous traite avec le 3TC, vous faite la mutation de résistance 184, que l'on retrouve dans vos archives. Si on refait vos archives trois ans après, on ne va plus la retrouver. Mais, on

sait qu'elle est là : si on retrace les malades avec du 3TC, la mutation 184 réapparaît immédiatement.

La raison pour laquelle on ne la voit pas est plus liée aux limites imposées par les techniques dont on dispose aujourd'hui : les tests se font sur 5ml de plasma, dans ce plasma il n'y a que 5% du total du virus (1/1000 qu'il faut diviser par 100 = 1/100 000 de l'échantillon). Cela correspond donc à quelque chose de minime. Or si l'on prend les lymphocytes (il y en a 2% qui sont en circulation périphérique), si le virus n'est présent que dans 10 000 lymphocytes, on ne va jamais le trouver. Techniquement cela devient impossible : on y arrive une fois sur mille, mais nous n'y arrivons pas de façon répétitive. Il y a donc beaucoup de choses que l'on déduit de ce qu'on sait.

Question :

L'étude que vous avez montré sur les homosexuels à San Francisco concernait 78 personnes ce qui est peu. Ce n'est donc pas étonnant que l'on ait trouvé zéro surcontamination. Est-ce qu'on a des études sur de grandes cohortes ?

Réponse de L. Perrin :

L'étude que j'aurais aimé faire chez des gays qui s'exposent fréquemment sans prendre de précautions consisterait à examiner les biopsies rectales prises à différents niveaux. Et on analyserait si les virus sont les mêmes dans les différentes biopsies rectales. Je pense en effet, malgré que je crois en l'étude de San Francisco, que la présence d'un seul type de virus dans les tissus lymphoïdes ne signifie pas forcément l'absence d'autres virus dans les autres tissus. Et ce n'est pas une idée scientifique de « folon », cela a son importance : cela montrerait qu'un vaccin peut être actif contre tous les B. Elle permettrait de répondre à une question importante : est-ce qu'il y a un contrôle d'une seconde infection. En fait, si on trouve d'autres virus dans la muqueuse anale, cela signifierait que l'on a été capable de contrôler les autres virus qu'on ne trouve pas dans le plasma. Malheureusement, c'est une

étude qui n'est tout simplement pas faisable : elle coûterait cher et elle serait trop difficile à mettre en place.

Donc pour vous répondre concernant San Francisco, une cohorte est ce qu'il faudrait faire d'une façon ultime.

Ce monsieur qui a fait cette étude (Grant), il a aussi montré qu'on trouvait la réinfections au moment de l'infection aiguë récente (il en a trouvé 3 chez 40 individus étudiés au moment de l'infection). Il a commencé par dire que la super infection n'existe pas. Ensuite, après avoir étudié les infections récentes, il en a trouvé 3.

Il y a aussi une étude australienne qui a montré la même chose que Grant.

5. Introduction au débat (Emmanuel Château)

Nous avons fait un affichage important, un communiqué de presse, des tracts, etc., et je suis assez surpris qu'il y ait si peu de monde à cette RéPI (il y en a quand même 90 et je vous remercie d'être là). C'est assez intéressant, cela montre à quel point finalement, il y a peut être, un refus d'en entendre parler. On refuserait d'entendre l'idée même de l'existence de surinfection. C'est un sujet sur lequel, à Act Up, on travaille depuis plusieurs années. Il y a déjà eu une RéPI qui a abordé la question des résistances. C'est aussi un argument que l'on utilise dans les messages de prévention : nous sommes les seuls à l'utiliser.

Je voudrais rappeler que l'on parlait de surinfection tout à l'heure, or je crois qu'il faut continuer à parler de surcontamination : la surinfection est la description du phénomène médical ; on peut se contaminer si on est VIH-1 avec un VIH-2 ; il y a les co-infections hépatites qui concernent les mêmes pratiques à risque. D'où l'importance d'utiliser le préservatif.

Je voudrais souligner aussi qu'à Act Up nous dénonçons le manque de recherche en ce qui concerne la prévention. Ce manque existe aussi bien pour la recherche concernant la surinfection, que pour les risques de transmission par fellation (une étude en Angleterre a montré que 3% des séropositifs ont été contaminés par fellation). Ces études sont trop peu nombreuses, trop peu précises.

Luc Perrin :

Concernant les fellations, nous, nous avons l'impression qu'il y en a plus que ça. Mais, on n'a jamais publié d'articles : les gens ne vous croiront pas. Ils ne refusent de croire qu'il n'y a eu que des contacts par fellation. Par une évaluation empirique, la fellation aujourd'hui, pourrait être responsable d'une contamination sur deux dans le milieu gay à Genève. C'est une évaluation qui repose sur les études de primo-infection que nous suivons (on revoit les médecins, on leur renvoie les questionnaires). Mais ce type de résultat est impubliable.

Emmanuel Château :

Nous, on n'a jamais osé parler d'une contamination sur deux. Cela dit, ces résultats sont impubliable parce qu'il n'y a pas d'études montée d'une manière assez fine pour que les résultats soient incontestables. Cela veut dire qu'il faut y consacrer de l'argent : ce sont des recherches qui associent les sciences de l'homme et des approches purement médicales. Et c'est là-dessus que l'on veut alerter. Puis, on n'a pas non plus des recherches en matière de prévention, sur les méthodes d'approche et sur l'efficacité.

Sur la question de la surcontamination en milieu gay, vous en avez parlé un peu tout à l'heure. Vous avez montré qu'elle est fréquente dans les régions où l'épidémie est endémique. Il se trouve que l'ANRS a publiée les données sur la prévalence dans la communauté homosexuelle. Elles montrent qu'en fait, en France, un homosexuel sur dix est contaminé. On se trouve de fait dans des situations comparables à ce qui se passe dans certains pays de l'Afrique subsaharienne.

Par ailleurs, on est confronté à une augmentation continue des sous-types non B chez les populations nouvellement contaminées dont les gays. Cela veut dire qu'il faut réfléchir sur nos implications collectives, nos comportements individuels à la fois pour notre propre santé et pour le devenir de l'épidémie.

Il y aussi une chose que vous n'avez pas précisé : qu'en est-il pour les personnes sous traitement ou non par rapport à la surcontamination ?

Luc Perrin :

Les meilleures études faites concernant le traitement ou non sont celles des femmes enceintes (pour la transmission materno-fœtale qui n'est probablement pas très différente des études que l'on fait de la transmission lors de contacts sexuels). Il y a un facteur logarithmique des risques de transmission : quelqu'un qui est avirémique est beaucoup moins contaminant que quelqu'un qui a un million de copies en circulation.

Emmanuel :

Je voudrais ajouter une précision à propos du traitement prophylactique. Si vous parliez de ténofovir, il est évident qu'à Act Up on n'est pas contre le fait que l'on recherche des prophylaxies chimiques, ce qui a été dénoncé avec l'essai ténofovir, c'était les conditions éthiques dans lesquels l'essai en Afrique était mené. J'ai aussi oublié de dire, dans ma présentation, à propos des recherches nécessaires : l'intérêt des microbicides ; l'efficacité des approches prophylactiques.

Luc Perrin :

Le microbicide je n'y crois pas. Il faut pas raconter n'importe quoi aux gens, il n'y a pas le quart d'une évidence qu'aucun microbicide marche. Aucune étude faite jusqu'à présent ne l'a montré. Les études montées aujourd'hui ressemblent à des rentes de situation de gens qui veulent chaque année recevoir 500 000 Francs (Suisse) pour étudier je ne sais pas quoi pour une hypothétique possibilité qu'un microbicide soit efficace. Ils publient ensuite un article. Il ne faut pas oublier non plus que ce produit coûte une fortune.

Un microbicide, pour qu'il soit efficace et utilisable, il faut non seulement qu'il coûte peu cher, mais qu'il soit appliqué partout comme un gel. Or c'est

impossible dans le vagin d'une femme. Il faut arrêter de se raconter des histoires.

Fabrice Pilorgé :

Il y a un sujet qu'on n'a pas vraiment abordé, c'est le risque que tous ces virus qui ne sont plus des virus sauvages se développent à l'intérieur d'une population et que tout d'un coup cela devienne une nouvelle épidémie.

Vincent Calvez :

C'est effectivement une hypothèse qui fait peur. Le risque existe, si ça rentre dans un cluster de population qui va s'infecter avec des virus résistants, purement monoclonaux, et qui s'étendra ensuite dans un groupe de population. Il y a des articles qui sont signifiants pour dire que le risque n'existe pas, mais on n'a aucune certitude à propos de ce risque théorique.

Luc Perrin :

Il est vrai que le cas de New York est inquiétant du fait qu'habituellement, quand on a des virus multirésistants, ils sont peu pathogènes. Est-ce à cause de l'hôte que ces virus se sont répliqués ? Il faut avouer notre ignorance. Les interprétations sont variables et il faut continuer à chercher.

Médéric :

Je voudrais avoir votre avis sur la situation en Afrique. Trop souvent, les institutions disent que la situation s'améliore : les malades accèdent à un ou deux médicaments. Or on oublie que certains des malades qui prennent ces traitements vont se retrouver assez rapidement résistants. On aura alors des malades qui seront d'emblée contaminés avec des virus résistants aux médicaments disponibles là bas. N'y a-t-il pas urgence à avoir un arsenal complet de molécules dans ces pays aussi ?

Vincent Calvez :

Moi je vais parler de mon expérience personnelle. Je travaille au Mali (j'y vais 4/5 fois par ans). C'est vrai qu'on est frappé par le nombre de gens qui sont déjà

résistants aux trois classes de molécules alors que les ARV ne sont arrivés qu'en 2001. C'est vrai aussi qu'on a vu la prévalence de la résistance augmenter progressivement. C'est pour cela qu'il faut se méfier de certains discours qui ont été tenus à une certaine époque : « triomune, c'est formidable, on va guérir l'Afrique avec un seul médicament etc. »

Chez un certain nombre de malades, on est déjà en deuxième ligne, chez d'autres on est même en troisième ligne. Je suis tout à fait d'accord avec vous (l'OMS et toutes les grandes instances internationales sont en tort). Une seule combinaison ne suffit pas. La situation est comparable à ce qui se passe chez nous : ils ont besoin de traitements de sauvetage.

Il y a par ailleurs la biologie (numération des CD4, charge virale) qui est très en retard dans ces pays. Ces bilans coûtent trop cher (un point de CD4 et de charge virale coûtent l'équivalent d'un ou deux mois de traitement). Or, les discours démagogiques qui disent qu'on peut traiter des centaines de milliers de gens sans bilan biologique régulier prouvent maintenant leur limite : les médecins n'y arrivent pas. Aujourd'hui, ils ne savent plus où en sont leurs malades en terme de CD4, de charge virale, etc. Donc, si on doit militer pour quelque chose, il faut militer pour que l'on essaye de faire de la médecine comme dans les pays occidentaux (même si c'est probablement irréaliste), en allant le plus possible vers les modèles mis au point ici.

Question :

Ce que je vais dire ne va pas plaire à tout le monde. Mais, je trouve qu'actuellement quand on regarde les campagnes de prévention surtout vous, Act Up, on a l'impression qu'il y a une stigmatisation uniquement du séropositif : c'est uniquement le séropo qui est la cause de la surcontamination ; il n'y a que lui qui ne met pas la capote ; en gros « il est le serial-killer de cette société ».

Bon moi je ne suis pas d'accord. Il y a plein de jeunes gamins qui arrivent, qui ont entre 18 et 25, qui ont un toupet phénoménal, qui se croient des supermans. Ils ont une régression comportementale. Si on leur propose une

capote, ils vous regardent, et ils vont dire : « mais attends, moi je suis sérieux ». Cela veut dire qu'ils sont sérieux parce qu'ils ne mettent pas de capote.

Je pense qu'il serait bien de communiquer sur ce sujet. Il y a plein de séronégatifs qui se croient totalement à l'abri. On parle tout le temps des barebackers, des gens qui veulent se contaminer etc. Il en existe, mais ce n'est pas la majorité. La majorité des gens actuellement observent un relâchement qui est dû à bien d'autres choses : avec les médicaments, les gens pensent que la séropositivité est plus facile à vivre. Alors, pourquoi communiquez vous si peu sur les effets secondaires des médicaments ? Pourquoi, même à Act up d'ailleurs, aucune campagne de prévention n'est centrée là-dessus ? Il faut arrêter de nous faire des spots télévisés complètement niais. Il y a vraiment un problème avec le gouvernement (c'est pourtant l'année du VIH).

Il faut donc revoir la communication. Certes il faut communiquer sur la surcontamination, mais je vais vous dire ce qui m'est arrivé. J'ai consulté un médecin généraliste qui m'a répondu : « écoutez, on ne sait pas trop sur la surcontamination, alors ne vous en faites pas trop ». Donc en gros, on a un discours qui est complètement flou, qui nous met dans une sorte de doute nous-mêmes, et on se dit : « bon après tout, peut être que je peux me permettre de prendre un risque tel jour, ou tel soir ». De l'autre côté, on a un milieu associatif qui nous met en garde, et puis des études qui se contredisent. Alors effectivement le message est flou et aujourd'hui, je pense que la situation est la suivante : les gens ont un comportement flou eux même au niveau individuel.

Réponse d'Emmanuel :

Act Up ne parle plus, depuis bien longtemps, des barebackers. Elle parle de la multiplication des pratiques à risque occasionnelles et cela, parce qu'on le constate dans les études épidémiologiques. Par ailleurs, nos campagnes d'affichages ne s'adressent pas seulement aux séropositifs. Il y a des affiches qui s'appellent *Nokapot = Sida*.

Ce sont donc des sujets que l'on porte un peu partout. Cela dit, Act Up n'a pas la responsabilité de

l'ensemble de la prévention menée en France. Nous n'arrêtons pas d'expliquer qu'il faut refaire l'information de base pour les jeunes séronégatifs, qu'il faut adapter le message de la prévention à leur nouvelle situation, à leur modèles sociaux etc. Les Pouvoirs Publics préfèrent jouer à l'autruche.

Concernant l'absence d'une vraie campagne dans l'année décrétée celle du VIH, cela nous consterne aussi et on l'a déjà dit. Il y a aussi des sujets sur lesquels il faut avancer. Notamment les questions de « sérotriage », le choix des partenaires en fonction du statut sérologique, ou la représentation imaginaire du risque de transmission, qui est séropositifs et qui ne l'est pas. Et la dernière campagne d'Act Up (nokapot=discrimination) parle justement de ça. Elle s'adresse à la fois aux séropositifs et aux séronégatifs.

Sur la surcontamination enfin, tu veux que l'on ne dise rien, que l'on dise aux séropos : « c'est très bien, vous ne risquez rien », alors que l'on sait qu'il y a un risque potentiel. Je ne peux pas accepter que cela ne soit pas dit.

Il y a aussi beaucoup de messages de prévention qui doivent être menés du côté des séropositifs. Il ne s'agit pas de culpabiliser les gens mais de dire les choses. Un des problèmes aujourd'hui, quand un séronégatif fait une séroconversion, d'accord, il n'a pas mis la capote, mais c'est aussi parce qu'il s'est retrouvé avec face à lui un séropositif qui ne l'a pas mise. Et donc ce n'est pas une question de culpabilisation, c'est juste qu'il faut adresser des messages clairs et ciblés.

Je voudrais ajouter un truc sur les questions de surcontamination. J'ai vécu quatre ans avec un garçon qui était manifestement asymptotique à long terme. Moi, quand j'ai arrêté mon traitement, je suis passé à 200 T4. Je ne sais pas si je n'ai pas été co-infecté, mais cela me paraissait impossible, l'idée que je puisse baiser sans capote avec lui. Je crois que c'est des choses où il y a des messages à passer.

Pour revenir à des questions plus pratiques sur le sujet de la surcontamination lui-même, notamment pour parler des virus recombinants, qu'est ce que cela signifie au niveau de l'épidémie ? Vous parliez aussi de la double

infection, réinfection, et visiblement quand les malades sont sous traitement vous n'avez pas de cas décrits dans la littérature. Cela revient-il à insister dans les messages de prévention auprès des gens qui viennent de se faire infecter pour qu'ils continuent à utiliser le préservatif, surtout avant qu'ils ne soient traités ?

Réponse du Luc Perrin :

Je pense que les gens qui font une infection aiguë sont responsables de 50% des transmissions actuellement. Il y a plusieurs études qui l'ont montré. Donc un message particulièrement ciblé, diffusé par les médecins notamment au moment de la primo-infection, sera une forte contribution au contrôle de la propagation de la maladie.

Je pense par ailleurs, que pour être contaminé aujourd'hui il faut avoir un comportement un peu « asocial ». Vous avez cité ces jeunes garçons de quinze ans, de vingt ans qui disent « la capote, c'est pas de mon âge, je ne veux pas y passer ». C'est un comportement un peu de refus de la société. Le terme « asocial » est peut être un peu exagéré, mais c'est un comportement de refus.

Emmanuel Château :

Je connais beaucoup de nouveaux séropos (il y en a un paquet qui défilent à Act Up), ils n'ont rien de jeunes « asociaux ».

Luc Perrin :

Il y a quand même un comportement ou une composante asociale. Aujourd'hui, quand on est gay on sait que l'on doit mettre une capote si on ne veut pas être contaminé. Chez les toxicomanes par exemple on ne voit pratiquement plus de nouvelles contaminations à Genève. Et pourtant on dit qu'ils sont compulsifs, etc. On a simplement mis à leur disposition des locaux où ils peuvent se shooter avec des aiguilles et du matériel jetable, avec interdiction aux gendarmes d'être présents dans les alentours. Donc il ne faut pas dire qu'avec la prévention c'est impossible. Les toxicomanes dont on dit qu'ils sont un peu fêlés ont bien compris qu'il ne faut pas échanger d'aiguilles. Et comme ils

n'ont pas envie d'être contaminés, ils suivent les conseils de prévention.

Intervention dans la salle :

Que vous utilisiez une seringue propre ou une seringue sale, le plaisir est le même. Si vous mettez un préservatif ou si vous ne le mettez pas, ce n'est pas la même chose. Donc ce n'est pas de l'ordre du rationnel.

Luc Perrin :

C'est vrai. Il est vrai que quand la tension sexuelle monte que ce soit un homosexuel, ou un hétérosexuel, on a de la peine à sortir un préservatif, ce n'est pas lié au milieu gay.

Question :

Vous montrez que dans certains cas, pour les personnes avec une même souche virale dans un couple, ou deux personnes sous traitement, la question d'une surcontamination ne se poserait pas. Dans ces cas, le couple ne pourrait-il pas n'utiliser le préservatif qu'en dehors du couple, dans le cadre de relations externes ? Qu'est ce que vous dites aux personnes séropositives que vous suivez et qui, par exemple, vivent en couple et qui ont la même souche et qui sont toutes les deux sous traitement ?

Luc Perrin :

On fait parler les gens. Il est clair que deux personnes qui ont la même souche, il y en a en général une des deux qui est sous traitement, il est difficile d'imposer le préservatif à l'intérieur d'un couple. Donc en fait je ne dis rien, j'écoute.

Mais en même temps, souvent le médecin ne sait pas quelles sont les souches. En général, on ne fait de séquences que si il y a un traitement qui ne marche pas. Il y a environ 60% des malade en Suisse et en France sous traitement. Parmi ces malades, 50% ont une charge virale indétectable. Il reste 10% de malades chez lesquels on va faire les séquences. Il y a par ailleurs une certaine tendance à l'échappement qui ne concerne pas les gays comme

groupe à risque, mais plutôt les malades d'Afrique subsaharienne parce qu'ils sont illégaux et vivent dans des situations de précarité qui n'aident pas à l'observance et à l'approvisionnement régulier en médicaments. L'échappement dans ces cas là est plus lié à des problèmes sociaux qu'au HIV.

Vincent Calvez :

A propos du raisonnement que vous faites sur les couples séropositifs et le préservatif, il faut vraiment être sûr d'avoir le même sous-type. Or, très peu de malades connaissent le sous-type avec lequel ils sont infectés pour plusieurs raisons : quand ils sont indétectables, il n'y a rien à séquencer ; s'ils n'ont jamais échappé au traitement, on n'a jamais fait de séquences, etc. Par ailleurs, votre raisonnement ne serait vraiment valable que si on était infecté par la même souche du virus. Mais devant un malade qui vient de l'Afrique sub-saharienne par exemple, on ne peut pas deviner en le regardant avec quel sous-type il est infecté et cela, même si l'on sait qu'au Mali, par exemple, il y a 75% de CRF (un virus recombinant), rien n'indique qu'il n'est pas infecté par un autre sous-type.

Luc Perrin :

Pour dire les choses franchement, jusqu'à présent je n'ai jamais dit à des malades qui me consultent qu'ils pouvaient se passer de préservatif.

Question :

Mais s'ils demandent de ne pas mettre de préservatif, vous êtes d'accord pour faire un examen de sous-type.

Vincent Calvez :

Il est délicat de répondre à ce type de questions en tant que médecin. Je suis gêné de répondre positivement. Je fais un tas de choses pour aider les malades, mais c'est difficile de généraliser ce type de réponse.

Alain Volny-Anne :

Je m'adresse aux deux scientifiques durs, donc asociaux. D'abord un commentaire, ensuite deux questions. Le commentaire qui s'adresse surtout à Monsieur Perrin : vous savez qu'en Suisse, une étude a bien montré que depuis 2004, les reprises de risque ne concernaient plus seulement la population homosexuelle, mais cette population se mélangeant à une autre en particulier au milieu dit « récréatif et festif ». Ensuite, je suis un peu étonné qu'on n'ait pas parlé (Brigitte Autran n'est pas là, elle ne peut pas nous éclairer avec sa grande lumière) d'immunologie. Le cas que vous présentiez, M. Perrin sur cette femme suivie, qui a eu une surinfection, est-ce que vous avez pensé à mesurer et évaluer ce qui se passait au niveau des CD4 à ce moment là ? On suppose qu'il y avait un équilibre CD8/CD4, mais est-ce que au niveau des CD4, il s'est passé quelque chose de particulier ?

Réponse de Luc Perrin :

L'infection transitoire n'a pas bougé. Ensuite, quand on travaille avec des malades, chaque groupe a ses avantages et ses inconvénients puisque vous voulez que je vous parle franchement. Si vous travaillez avec un groupe de gays qui sont motivés, qui comprennent les questions qu'on leur pose et qui y répondent clairement, vous pouvez leur demander de venir une fois par mois pour donner 50ml de sang. Vous leur expliquez l'étude, puis s'ils sont convaincus, ils vont venir régulièrement. Beaucoup de gens reconnaissent la contribution des malades vivant avec le VIH dans le progrès de la compréhension de la maladie. Maintenant si vous travaillez avec des toxicomanes, ce n'est pas possible. D'abord il faut trouver leurs veines, il y en a dont il est difficile de trouver une veine pour le prélèvement. Ensuite, il est difficile de les faire venir régulièrement à des rendez vous médicaux, donc il est quasiment impossible dans ces cas là de faire des études de CD4. On est content quand on arrive à avoir un tube de sang de 50 ml pour faire les examens de routine. Ce sont les limites matérielles imposées par le travail avec certains malades, faire des études du genre de ce que vous suggérez n'était simplement pas possible.

Alain Volny-Anne :

Juste une question très brève, à propos du cas de New York, je n'ai pas bien suivi, quand vous parliez d'évolution vers le sida, est-ce le sida à l'américaine (moins de 200 CD4), ou était-ce avec des signes cliniques ?

Réponse :

C'était je crois moins de 200 CD4 avec des signes cliniques. Je m'excuse par ailleurs si j'ai blessé certaines personnes en parlant « d'asocial », mais même moi on m'a souvent traité d'asocial dans la faculté parce que je n'étais pas d'accord avec tout le monde.

Fabrice :

Je voulais préciser à propos de la question des traitements en Afrique et du discours disant qu'il faut utiliser les molécules disponibles et qu'on n'a pas besoin d'attendre la généralisation de l'accès au bilan biologique. Ce discours, il est aussi venu parce que certains prétendaient que ce n'est pas trop efficace de traiter, et on laissait crever les gens la bouche ouverte. Donc effectivement, on est peut être dans une phase ultérieure, même si l'écrasante majorité des malades n'a toujours pas accès aux traitements, y compris dans des pays qui prétendent donner accès aux traitements (les malades qui en ont besoin ne sont pas traités). Mais il ne faut pas oublier que ce discours ne vient pas de nulle part, et que la question des bilans est un effet délétère de cette situation. Cela dit, ce sont les mêmes gens disant aujourd'hui qu'il faut traiter avec ce qu'il y a de moins cher, sans faire de compte des CD4 et de charge virale, qui disaient il y a quelques années qu'il ne faut pas les traiter parce que ça ne va être efficace.

Luc Perrin :

Je crois que la meilleure chose que l'on peut faire pour l'Afrique c'est de développer des groupes comme Act Up Africa, parce que si on compte sur leur gouvernement, il n'y a jamais rien qui se fera. Cela dit, il y a des pays où ça commence. Ce sont les organisations non gouvernementales,

les gens qui prennent conscience, qui poussent leur gouvernement, qui poussent les gouvernements européens. Donc c'est très important que les malades soient dans la rue.

Fabrice :

En consultant la littérature médicale, on sent bien qu'il manque des moyens pour faire toutes les recherches intéressantes documentant la surcontamination, la surinfection. Il manque des moyens pour avoir plus de connaissances ne serait-ce qu'en terme de prévention. Quel type de recherches, d'après vous, serait important à mettre en place aujourd'hui, même si en terme de moyens ce n'est pas encore possible ?

Luc Perrin :

Je pense que le sujet le plus important c'est le vaccin. Malheureusement, on n'a pas de piste. Beaucoup trop d'argent est investi par rapport aux pistes qu'ils ont. C'est le problème de base (trouver un vaccin préventif, thérapeutique).

La question de la surcontamination constitue aussi un problème intéressant. C'est un problème qui vous concerne puisqu'il y a aujourd'hui de plus en plus des sous-types non B qui arrivent dans le milieu gay. Et en cas de surcontamination, il y a une chute dramatique des CD4.

Il faut aussi améliorer l'adhérence au traitement, améliorer la prévention. Je pense que des études sur ces deux dernières questions sont plus urgentes que les études de démonstration sur la surinfection qui est certes un problème scientifique important, mais il ne constitue pas le problème de base.

Le problème de base, c'est qu'en France aujourd'hui, il y a encore trop de séroconversion dans le milieu gay par exemple.

Emmanuel Château :

Oui, mais là vous parlez d'une manière générale, le fait est que moi je suis déjà séropositif, la question c'est est-ce que je risque si j'ai des pratiques à risque de rentrer plus rapidement dans un sida, et rentrer plus rapidement dans un

sida c'est quand même pas joyeux aujourd'hui en 2005. La question de Fabrice c'était plutôt de savoir ce qui serait prioritaire à mettre en place dans ce domaine là. Est-ce des questions sur l'épidémiologie, des risques de surinfection, ou alors des domaines de la recherche plus fondamentale ?

Luc Perrin :

Je crois qu'il faut suivre la transmission des virus résistants, de surinfection. L'autre piste, si j'étais une association comme Act Up, j'aurais une action vis-à-vis des pouvoirs publics pour que le développement des nouvelles molécules se fasse d'une façon plus rapide. On a l'impression que les firmes pharmaceutiques ont ralenti leur rythme d'une façon considérable. Je pense notamment à ces anti-CCR5. Il y a quelques années on serait déjà en phase III généralisée. D'une façon générale, je ne suis pas pour une pression systématique sur les firmes, peut être que les gouvernements devraient aussi payer (si on fait des pressions importantes pour que les coûts diminuent, il ne va plus y avoir de fabrication de médicaments). Mais je trouve néanmoins, que depuis le moment où ces molécules (les antiCCR5) sont en phase I, II, cela prend deux fois plus de temps qu'auparavant (pour les autres ARV).

Vincent Calvez :

Un point important soulevé par Luc, c'est le fait que les cliniciens connaissent peu la question de la surinfection, double infection etc. Il y en a peu qui ont suivi cela et tant qu'ils n'auront pas la connaissance des tableaux cliniques et biologiques qui peuvent être éventuellement en relation avec la surcontamination ou double infection, ils ne vont pas penser à signaler ces cas. Donc, il faut qu'on nous signale les cas pour que l'on puisse les étudier. Il y a donc un travail de sensibilisation des cliniciens à ce problème.

Younes :

J'aimerais revenir sur ce que vous avez dit, Monsieur Perrin, à propos de la fellation : votre estimation empirique, un cas de nouvelles contaminations sur deux. Est-ce que vous avez plus de détails, ou une observation

plus fine sur point ? Ce sont des contaminations avec éjaculation, ou sans éjaculation ? Moi je vis avec un séronégatif depuis six ans, nous avons des rapports sexuels très fréquents, et nous n'utilisons jamais le préservatif pour les fellations (il n'y a jamais eu d'éjaculation) et ce que vous affirmez est très inquiétant.

Luc Perrin :

En général c'est avec éjaculation. Quand on étudie ces cas (ce n'est pas moi qui les ai vus, mais j'envoie des questionnaires à mes collègues cliniciens qui les voient en ville), ils répondent donc à la question sur le mode de contamination en disant qu'ils ont toujours eu des contacts sexuels protégés, mais presque jamais pour la fellation (en général avec éjaculation). Maintenant, est-ce que la fellation sans éjaculation est sans risque ? Je n'en sais rien, il peut y avoir des lésions dans la bouche, des aphtes sur la langue, etc. On arrive dans un domaine où il est quasiment impossible de répondre avec certitude.

Question :

Je ne sais pas, mais le liquide séminal par exemple...

Réponse de Luc Perrin :

Le liquide séminal contient du virus, on le vérifie régulièrement pour les gens qui veulent faire des enfants. On a pas mal de datas là-dessus, la quantité de virus est proportionnelle à la charge virale dans le sang. Et il y a beaucoup de gens qui ont beaucoup de virus dans leur liquide séminal, principalement quand ils ne sont pas traités.

Question :

Il y a le liquide séminal et le liquide pré séminal, et dans ce dernier, je crois qu'il n'y a pas de cellules ?

Réponse :

J'avoue que je ne sais pas très bien. Le liquides séminal est très liquide comme tout le monde le sait, mais je

ne suis pas sûr qu'il y ait des études là-dessus. Le virus n'est pas dans les cellules, il est dans le liquide.

Il y a aussi des choses troublantes qui ont été montrées pour en revenir à votre question plus personnelle. Quelqu'un qui travaille à Seattle prétendait qu'en fait quand on a vécu plusieurs années avec un partenaire infecté et qu'on n'est pas infecté, les chances d'être infecté proviennent plus d'un contact en dehors du couple qu'à l'intérieur. Il suggérait, cela n'a jamais été confirmé par personne d'autre, que le fait d'avoir vécu sans protection pendant longtemps avec un partenaire séropositif donnait une certaine résistance, et cela n'a rien à voir avec l'éjaculation. Mais comme cela n'a jamais pu être démontré, je pense qu'il s'agit plus d'un effet d'annonce.

Emmanuel Château :

Est-ce que finalement, si l'on en sait si peu sur les risques de surcontamination, ce n'est pas lié aussi au fait que la généralisation des tests géno- et phénotypiques est récente (leur usage courant n'a commencé que depuis trois quatre ans) ?

Vincent Calvez :

Il y a 60% de malades en France qui sont avec une charge virale indétectable. Ce sont les gens qui ont eu l'histoire la plus longue, la plus complexe, etc. Quand vous discutez avec les cliniciens, ils sont souvent peu au courant de ces questions de surcontamination, double infection etc. Ils voient les CD4 qui s'effondrent, mais comme la charge virale reste indétectable et que les CD4 finissent par remonter, ils ne s'interrogent pas.

Il y a un autre moyen plus intéressant, c'est de faire de grosses bases de données de génotypes et puis d'observer si les génotypes changent. Mais pour que les résultats soient probants, il faudrait mettre pratiquement toute la région parisienne en base de donnée. Il y a donc des questions très compliquées à régler sur le plan légal et éthique (c'est forcément un système qui identifie qui a contaminé qui, etc.)

Luc Perrin :

En Suisse, il y a la possibilité de faire signer des formulaires spéciaux pour toutes les études génétiques. Mais c'est très compliqué. Cela dit, la coopération avec les malades est possible : quand on a fait signer pour une cohorte de huit mille personnes (en Suisse), on leur a demandé s'ils étaient d'accord pour que l'on fasse des tests génétiques en gardant bien sûr l'anonymat. On leur a expliqué l'objectif de l'étude, ils étaient d'accord sachant que l'on pouvait retrouver et identifier toutes les datas cliniques. Je pense que c'est vraiment particulier au VIH cette collaboration entre malades et médecins, on ne le voit pas dans d'autres maladies.

Hélène Hazéra :

Moi, je voudrais repartir sur l'histoire de la fellation, mais plutôt pour expliquer comment elle intervient comme mécanisme de déni. Il y a 20 ans, je travaillais dans un journal, il y avait un journaliste qui était médecin et sur le tableau des pratiques à risque, la fellation n'était pas mise comme pratique à risque. Je me rappelle lui en avoir parlé en lui disant : « oui t'aime trop ça pour le mettre sur les pratiques à risques ». Moi-même, quelques années après, je me suis infectée de cette manière là et le médecin que je voyais à l'époque me disait que chaque année dans son cabinet, il voyait des malades qui disaient s'être infectés par fellation (il y a environ une dizaine d'années), alors que dans les associations, même à Act Up, ce n'était pas évident de faire passer le message que la fellation était une pratique à risque. La rumeur courait que les gens qui disent s'être infectés par fellation, c'est simplement qu'ils se sont fait enculer sans capote et ils n'osent pas le dire. Ce qui est fort possible dans certains cas, mais cela ne veut pas dire qu'il n'y a que ça.

Encore récemment sur un site Internet d'une action contre la fellation, il y avait l'interview d'un médecin américain disant : « les gens qui disent qu'ils se sont contaminés par fellation ce sont des menteurs, et d'ailleurs c'est comme ceux qui suivent un régime et qui prétendent qu'ils ne trichent pas sur leur régime alors qu'ils ne perdent pas de poids ». Cela veut dire, d'après lui, que s'ils ont

menti sur le régime cela signifie qu'ils sont capables de mentir aussi pour la fellation. C'est comme si cet homme n'avait jamais émis un seul mensonge dans toute sa vie, c'est un peu absurde.

Bon, il est vrai que maintenant on peut dire qu'on a été contaminé par fellation sans que les gens vous regardent avec suspicion. Mais ce que je trouve intéressant, c'est que quand on est confronté à une question de sexualité, les gens ne parlent que de la leur propre : si quelqu'un se met à hurler quand on parle de contamination par fellation que ce n'est pas vrai, que cela n'a pas été prouvé, cela veut dire simplement qu'il suce sans capote et qu'il parle de sa propre sexualité.

Luc Perrin :

Il faut quand même remettre les choses en perspective par rapport au début de l'épidémie. Aujourd'hui, beaucoup de gens du milieu gay prennent des précautions pour la sodomie, mais pas pour la fellation. Le nombre de nouveaux cas infectés qu'on voit a diminué d'une façon importante et régulière même si maintenant il y a à nouveau une reprise des contaminations, donc forcément on va trouver plus de cas de fellation parmi les nouvelles contaminations (50 % aujourd'hui), alors qu'auparavant ce n'était peut être que 5%. Cela ne signifie pas une augmentation des contaminations par fellation, mais simplement que les gens sont aujourd'hui contaminés par des voies secondaires de contamination puisqu'il prennent en général des précautions. La fellation est certainement beaucoup moins dangereuse qu'un contact rectal, mais comme les gens se protègent pour les relations anales, le pourcentage de la fellation dans les nouvelles contaminations augmente.

Hélène Hazéra :

Je pense qu'il ne faut pas dire que la fellation est moins dangereuse, parce que les gens le prennent comme une autorisation à prendre des risques. Par ailleurs, là on parle de fellation protégée avec un préservatif, mais il faut aussi parler de l'hygiène buccale. Moi par exemple, j'ai un

truc pour me nettoyer les molaires, et l'autre jour j'ai vu que l'eau que je recrachais était pleine de sang. Là je me suis dit : « bon voilà, t'aurais jamais du faire ce genre de nettoyage, c'est peut être de cette manière là que j'ai été contaminé ». Il faut aussi pas mal de temps pour envisager qu'on n'est pas seulement une victime, que l'on est aussi peut être responsable ou partie prenante dans la contamination et de sortir donc de ce statut merveilleux de victime absolue pour prendre un rôle un peu plus responsable. Concernant le problème de « la gougoutte » avant la giclée est ce qu'elle augmente le risque ou non ? Ce n'est vraiment pas un argument puisqu'il y a aussi les problèmes des aphtes dans la bouche, dans la langue, etc. C'est l'ensemble de ces éléments dont il faut tenir compte.

Emmanuel Château :

Tu parlais tout à l'heure du déni par rapport à la fellation que tu rapprochais du déni du risque de surcontamination.

Hélène :

Oui c'est vrai, c'est toujours la même idée : quand on parle à quelqu'un du risque de ne pas mettre un préservatif et qu'on le voit faire un bond de trois mètres en hurlant ça n'a pas été prouvé, etc, on comprend que la personne réagit par rapport uniquement à ses pratiques.

Question :

Moi je suis frappé dans ce que j'entend par le fait qu'il y a deux plans : la théorie et la pratique. Première chose que vous avez dit tout à l'heure concernant les cliniciens : s'ils ne se préoccupent pas de la question théorique, c'est parce qu'il ne s'intéressent qu'à traiter leurs malades. Et il est normal qu'ils ne s'intéressent qu'à la charge virale et les CD4. Si les CD4 baissent, et que la charge virale reste indétectable le clinicien ne va rien faire (ce sont les recommandations, et il n'y a rien d'autre à faire). Il ne va pas se poser d'autres questions : il est dans la pratique. Maintenant si vous, en tant que chercheur, vous voulez répondre à une question précise qui ne change rien à

sa pratique ou à la manière dans la prise en charge doit se faire (puisqu'il ne va pas changer de traitement s'il y a une autre souche, etc.), à ce moment là, il faut lancer une étude et essayez de sensibiliser les cliniciens pour qu'ils incluent des malades dans cette étude.

Ce sont donc deux plans différents qu'il ne faut pas mélanger. Pour la fellation c'est pareil. La théorie dit qu'il y a un risque possible, enfin un peu plus que la théorie puisque cela a été montré dans certains cas. Mais moi je me souviens que l'on en discute depuis 1985, moi-même j'aime bien sucer et sans capote, donc je suis très embêté, mais je me souviens très bien que l'un des arguments de l'époque où personne ne mettait de capote, c'était de dire : si on dit aux gens de la mettre pour toutes les pratiques, ils ne la mettront pas du tout, ça sera mal fait, donc on va cibler la sodomie et on va un peu laisser de côté un risque qui est quand même statistiquement moindre (mais c'est vrai qu'il est de 100% pour la personne qui se fait contaminer), en se disant qu'il faut gagner sur la pénétration anale, c'est le plus important et qu'au moins on n'interdirait pas tout d'un seul coup. C'est un argument qu'il ne faut pas oublier, si vous interdisez tout, à tout le monde, eh bien ils risquent de ne faire aucune prévention. Mais bon je ne le défend pas absolument, et donc la théorie c'est une chose et la pratique c'en est une autre.

Emmanuel :

La pratique quand même ce sont les gens qui, à cause d'une surcontamination, ont une baisse de T4 et une évolution rapide vers la maladie et ça ce n'est pas de la théorie. Alors si cela ne nécessite pas forcément une modification de traitement, cela implique néanmoins une évolution rapide vers la maladie et ce n'est pas rien. Et ce risque doit être pris en compte par les cliniciens parce qu'il est évitable. Donc on ne peut pas totalement opposer la pratique et la théorie.

Médéric :

Juste encore une petite chose sur le risque de contamination par fellation. Il y a un problème de

reconnaissance de la part des pouvoirs publics de l'importance de ce risque. Quand un risque est pris, et quand on s'adresse aux hôpitaux pour les traitements post exposition, si vous dites que le risque pris c'est une fellation sans capote, eh bien vous ne recevez pas de traitement, il faut donc mentir et dire que vous vous êtes fait enculer sans capote pour y avoir droit.

Emmanuel :

Pour revenir sur le sujet, en ce qui concerne la surcontamination qu'est ce qu'on dit aux gens ?

Luc Perrin :

Les médecins appliquent le principe de précaution et conseillent donc aux malades d'utiliser un préservatif dans un couple de séropositifs. Je donne néanmoins les évidences scientifiques pour que vous soyez capable de juger par vous-même. C'est la même chose pour les gens qui parlent de procréation artificielle pour avoir des enfants. S'il s'agit d'un couple dont l'homme est infecté avec une charge virale indétectable depuis plusieurs années, on peut faire une procréation dans un tube après avoir mesuré deux trois fois l'existence ou non du virus dans le liquide séminal.

Mais s'il nous demande : « docteur qu'est ce que je dois faire ? », on lui répond qu'il existe un petit risque résiduel même si on ne connaît pas de cas infectés comme ça dans la littérature. Puis, s'ils préfèrent, tout les deux, avoir un contact sexuel classique pour avoir un enfant, moi je ne me permettrai pas en tant que médecin de dire qu'il ne faut pas faire cela. Donc il y a toujours des zones limites et il faut laisser les gens décider en fonction du risque qu'ils veulent prendre. Et moi, personnellement, si j'étais infecté et que j'étais à charge virale indétectable pendant des années et que ma femme était indétectable pendant deux, trois ans, je prendrais le risque. Je préfère cela au tube ou je ne sais pas s'il n'y aurait pas des virus que je ne connais pas ou je ne sais trop quelle saloperie. Je veux dire que même avec le tube il y a aussi des risques. Il ne faut pas croire que ces manipulations sont sans risque.

Antonin :

Je voulais revenir sur l'argument que si on a un discours de prévention pour toutes les pratiques, on risque de n'en prévenir aucune. Il faut aussi voir qu'aujourd'hui avec un séropositif sur dix pédés, il faut exiger un niveau de prévention supérieur parce qu'un rapport à risque avec un partenaire dont on ignore le statut sérologique a beaucoup plus de chance de l'être avec un séropo.

Intervention :

Si j'ai bien compris vos interventions comme il y a un risque de surcontamination, est-ce qu'on peut envisager de faire une couverture post exposition (quand on est séropositif non traité) ?

Luc Perrin :

Je pense que oui, mais les gens qui font les guidelines sont à des années lumière de ça, cela n'arrivera que si l'on trouve 7, 8 cas en France. Malheureusement, pour récolter les données, il faut que les médecins soient mieux informés. C'est donc une sorte de cercle vicieux.

Vincent Calvez :

Pour la question concernant la personne infectée et non traitée qui a un risque avec quelqu'un de traité en échappement qui est résistant, faut-il prendre un prophylaxie ou pas ? Je pense que oui, pour éviter la contamination par une souche résistante. Ce sont des cas qui ne sont pas non plus discutés dans les guidelines.

Nicolas Auzeil :

Est-ce que les chercheurs se sont intéressés à la surinfection surtout dans les cas où il n'y avait pas de traitement et que, par conséquent, ils sont passés à côté des cas de surinfection simplement parce que les personnes sont traitées ?

Luc Perrin :

Chez un malade traité, il n'est pas possible de mettre en évidence une surinfection. Il n'y a pas de virus dans le sang, on ne peut pas faire de séquence. Le seul cas visible est celui des virus super résistants qui se répliquent.

Emmanuel Château :

S'il y a une surinfection quand on n'est pas traité et qu'on ne voit pas le virus parce qu'il est contrôlé, est-ce qu'il y a des risques de virus recombinants ?

Luc Perrin :

Je pense qu'il y a éventuellement un risque de super infection avec un virus résistant, mais ce risque me semble un peu faible. Mais, effectivement si on est exposé à un virus extrêmement résistant, il y a un risque. Cela dit, même la résistance n'est pas absolue, même s'il y a des virus qui sont particuliers.

Question :

Concernant ce que vous avez signalé tout à l'heure de l'inertie actuelle des laboratoires pour donner accès à d'autres thérapeutiques, il m'est venu une question qui a été un peu abordée tout à l'heure. A force d'employer les mêmes offensives thérapeutiques ne risque-t-on pas de transformer massivement le VIH d'un rétrovirus à évolution lente (10 ans en moyenne) en un virus agressif multirésistant comme l'illustre le malade de New York ? Et par conséquent ne risque-t-on pas de transformer le profil de l'épidémie en une épidémie d'emblée tueuse à court terme ?

Vincent Calvez :

Si je comprend bien votre inquiétude, c'est à propos de l'utilisation des antirétroviraux, est-ce qu'on prend un risque en les utilisant ? Je pense que le problème, ce n'est pas d'utiliser ou non des antirétroviraux, ils sont indispensables, mais peut être de ne pas faire la prévention de la surcontamination pour les virus résistants parce que cela risque d'enrichir le cluster d'un individu. C'est donc surtout au niveau de la prévention que cela risque de se poser.

La même personne :

Mais ce que je voulais dire, c'est que malgré tout, même avec une prévention efficace, ce qui est utopique en pratique il faut pas se leurrer, les personnes séronégatives et certaines personnes séropositives pour X ou Y raisons ne se protègent pas. De ce fait, il faut absolument que les chercheurs, la recherche fondamentale, le signalent aux laboratoires afin que l'on puisse anticiper une catastrophe.

Vincent Calvez :

Je ne suis pas aussi inquiet que vous. Je pense qu'on a des médicaments qui remplissent suffisamment leur rôle, on sait mieux les associer, ils sont mieux tolérés, on ne fait plus les mêmes bêtises qu'avant. Il est vrai que nous avons besoin de nouveaux médicaments parce que des malades sont résistants, mais je ne suis pas pessimiste comme vous. Je ne vois pas la catastrophe dont vous parlez. Ce qui est problématique c'est de ne pas savoir utiliser les médicaments, et c'était le sens de mon discours tout à l'heure à propos de l'Afrique. Balancer des caisses de médicaments avec des parachutes et dire aux gens de prendre des boîtes comme ça, sans contrôle médical, ça sera vraiment le « souk » à moyen terme. Il faut former les médecins et les malades à les utiliser, etc.

Nicolas Auzeil :

J'avais une question qui est un peu pernicieuse, à propos de ce que vous avez dit, Luc Perrin, sur l'augmentation du nombre de personnes infectées par fellation par le simple fait que les personnes se protégeaient plus pendant les contacts rectaux. Mais, sachant que le virus du sida est un virus qui mute particulièrement vite, est-ce qu'on ne peut pas imaginer qu'il y ait eu des mutations qui favorisent plus l'infection par fellation ?

Luc Perrin :

On a cherché, mais ce type d'hypothèses d'une manière générale n'a jamais été confirmé. Puis, il ne faut pas oublier que le virus, pour qu'il se modifie avec les

caractéristiques que vous évoquez, a besoin de beaucoup d'événements de transmission dans une même chaîne. Le virus mute en effet toujours, mais le fait qu'il soit transmis par fellation ne représente qu'un seul événement, un jour, et il va continuer à évoluer pendant une année sans s'occuper du phénomène de transmission. Donc si vous transmettez ce virus à six mois près, il aurait déjà perdu ses capacités. Il n'y a pas de pression sélective pour favoriser la transmission par la fellation : le temps est trop lent entre l'infection et la transmission.

J'aimerais répondre aussi à la question du virus qui changerait de capacité. Il y a un article qui va paraître qui a étudié la pathogénicité du virus, sa capacité de faire diminuer les CD4, d'être méchant entre deux périodes, en Suisse : le début de l'infection et aujourd'hui. Et en fait, l'étude a montré qu'il n'y a pas de différence malgré toutes les mutations qu'on voit. Il y a un changement comportemental du virus en ce qui concerne son pouvoir pathogène.

6. Conclusion

Hugues :

Je crois que nous arrivons au terme de cette réunion. J'aimerais demander une petite conclusion à chacun de nos invités.

Luc Perrin :

Pour la surcontamination, il faut reconnaître qu'elle est moins fréquente dans une population qui serait infectée par un seul sous-type de virus. Les études de San Francisco le montrent bien. Mais, il est clair que dans le milieu homosexuel et toxicomane européen, on n'est plus dans les circonstances de mono sous-type. Les autres sous-types (A, C, etc.) représentent environ 15% dans les nouvelles infections dans les milieux gay, peut être de 20% dans les milieux des toxicomanes. Cela signifie qu'un contact non protégé sur dix entre personnes infectées risque de l'être avec une personne porteuse d'un autre sous-type et donc de favoriser une surcontamination. Bien sûr, la surcontamination est limitée quand on est avérimique, mais elle reste un risque en augmentation dans les pays comme la

France, la Belgique, etc. à cause de la nouvelle situation créée par la grande variété de sous-types des virus.

Donc la prévention doit être universelle aujourd'hui, ce n'est pas parce qu'on a des relations entre deux personnes infectées qu'il ne faut pas prendre de précaution. La surcontamination par ailleurs s'accompagne inévitablement d'une chute brutale des CD4.

Vincent Calvez :

Je suis d'accord avec ce qui a été dit et pour compléter, bien que cela n'ait pas été encore démontré, on sait qu'il existe la possibilité d'une surcontamination par un sous-type différent du premier, mais peut être aussi, dans un cas encore plus grave, une surcontamination avec un virus résistant d'un autre sous-type.

Hugues et Fabrice :

Nous remercions Luc Perrin et Vincent Calvez d'être venus nous éclairer sur ce problème de surcontamination et de virus résistants. J'espère que nous avons apporté des éclaircissements à ce problème.

On vous donne RDV pour notre prochaine RéPI, à Paris au mois de septembre, le sujet et la date précise n'ont pas encore été fixés.

Le 21 juillet, il est prévu une réunion sur le même thème, la surcontamination, à Marseille dans le cadre de l'université d'été des homosexualités.