

RéPI 69

25 JUIN 2008

TRANSMISSION DU VIH POURQUOI PAS MOI ?

La promotion actuelle de nouveaux moyens de réduction des risques tend à rendre les messages de prévention de plus en plus complexes. Les annonces du monde scientifique et médical sont parfois maladroitement reprises par les médias ou certaines structures associatives, relayant ainsi auprès du grand public une série de propos confus, aux fausses allures de recommandations.

Face à ce contexte où les messages de prévention se multiplient, se complexifient et parfois même diffèrent, il semble plus qu'important de faire aujourd'hui le point sur les modes et mécanismes connus de transmission du VIH.

Ainsi, quel que soit son statut sérologique, son identité ou son orientation sexuelle, dans un souci de responsabilité partagée, nous sommes toutes et tous concernéEs par ces questions de transmission. Ce sont ces mêmes questions qui nous guident à avoir recours au préservatif pour se protéger et protéger ses partenaires du VIH et des autres maladies sexuellement transmissibles. Or, dans certains cas, le préservatif n'est pas utilisé. Souvent délaissé au sein du couple, parfois mis de côté pour la fellation, son utilisation non systématique entraîne une possibilité toujours plus grande de contracter le virus ou de contaminer ses partenaires. La transmission du VIH est inégalitaire et souvent aléatoire, mais elle peut être facilitée par de nombreux co-facteurs. La présence d'une IST favorise ainsi une infection au VIH. Quelles sont alors les portes d'entrée et de sortie du virus ? Dans ces mécanismes d'infection qui interviennent au cœur de notre système immunitaire, qu'est-ce qui peut rendre notre corps plus vulnérable ? Pourquoi, dans certains cas, une personne séropositive transmet ou ne transmet-elle pas le virus ? La réduction de la charge virale supprime-t-elle le risque de transmission du VIH ? Quels sont les compartiments d'assemblage et de stockage du virus ?

InvitéEs

Un immunologue et un virologue tenteront de répondre à ces questions et donneront à chacun les bases utiles à la compréhension des modes et mécanismes de transmission du VIH.

Un spécialiste interviendra ensuite sur la question plus politique de l'usage fait des annonces issues du monde médical et scientifique, et ouvrira le débat quant à leur impact en terme de message de santé publique et de protection individuelle.



1 Introduction par Sylvain Morin

Bonsoir à toutes et à tous et merci d'être venus à cette 69^e RéPI, Réunion Publique d'Information d'Act Up-Paris, consacrée ce soir à « la transmission du VIH, pourquoi (pas) moi ? », avec le « pas » entre parenthèses afin que cette réunion puisse s'adresser aussi bien à un public séropositif que séronégatif. Qu'est-ce qui nous a motivés à choisir un tel sujet, et comment on est amenés à l'aborder ce soir ? C'est une de ces RéPI transversales qu'Act Up-Paris a commencé à mettre en place il y a quelques années. Il y en a eu une sur les questions trans^s, une autre il y a peu de temps sur la circoncision, ce sont des RéPIs qui mettent en relation les différentes commissions d'Act up-Paris, en l'occurrence cette fois-ci entre prévention et traitements/recherche, pour débattre sur des sujets d'actualité, et pas seulement sur des questions médicales mais aussi des questions de recherche. Tout est parti de plusieurs constats au regard de la recherche actuelle liée à la prévention. D'une part, vous avez du en entendre parler, ce sont les récentes déclarations suisses concernant la transmission du VIH au sein des couples sérodifférents, qui ont été faites en novembre dernier à la veille du premier décembre, et également officialisées par la Commission Fédérale Suisse de Santé Publique fin janvier 2008. D'autre part il y avait aussi les avancées en termes de recherche biomédicale, notamment sur la circoncision. Et enfin plus largement la promotion actuelle des nouveaux moyens de réduction des risques, qui multiplient les

messages de prévention en ne limitant pas la prévention à l'usage et au port du préservatif. Pour toutes ces raisons et l'ensemble de ces annonces, il nous a paru important à Act Up-Paris d'aborder ces questions-là, puisque la plupart de ces annonces restent dans le domaine scientifique, le monde médical et associatif et parfois elles arrivent à en sortir, et d'ailleurs tant mieux, mais ne sont pas toujours retranscrites de la meilleure façon, laissant parfois la place à de fausses croyances.

En effet aujourd'hui les messages de prévention se multiplient, se complexifient, et parfois même diffèrent, les gens s'approprient les annonces parfois relayées dans la presse grand public avec beaucoup de maladresse et d'incertitudes. Notre désir ce soir, par le format de cette RéPI, qui est un format propre à Act Up-Paris qui est celui du dispositif Information=Pouvoir, est d'offrir à chaque personne, à vous qui êtes dans la salle, un regard aisé, facile à comprendre par tout le monde par l'intermédiaire des scientifiques qui sont ici présents, de façon à ce que vous soyez informés un peu plus et agir de manière responsable avec votre virus ou face au virus. On a jusqu'à 22h, je vais un peu expliquer comment va se dérouler la réunion. Nous allons laisser la parole à nos trois intervenants ici présents que je remercie au nom d'Act Up-Paris d'avoir accepté notre invitation. Tout d'abord nous allons avoir l'intervention de Morgane Bomsel, qui est immunologue à l'Institut Cochin. Vous allez nous parler des portes d'entrée du virus, et d'immunité buccosale, qui sont des questions en fait essentielles à la compréhension des mécanismes de transmission du VIH. Ensuite la professeure Christine Rouzioux, virologue à

l'hôpital Necker à Paris, vous aborderez deux points sur la façon dont se comporte le virus à l'intérieur de notre corps, et notamment on va parler des compartiments d'assemblage et de stockage du virus ainsi que la question de la charge virale liée à la transmission du VIH. Après ce gros chantier sur les questions purement scientifiques, on abordera des questions un petit peu plus larges de santé publique, avec le Dr François Bourdillon, président de la Société Française de Santé Publique. Par votre intervention, seront abordées des questions plus politiques liées à la construction et à la diffusion du message de prévention, seront développées notamment les questions de prévention primaire, secondaire et tertiaire, on nous expliquera un petit peu plus ce dont il s'agit. Et également à la fin on verra un débat avec associatifs ici présents, plus le public, plus les journalistes s'ils ont répondu à notre invitation, sur la façon dont on pourrait construire de nouveaux messages de prévention et comment travailler ensemble sur les messages de prévention. Chaque intervention de nos invités laissera place ensuite à des questions du public, si vous en avez. Pour finir, je vais me présenter, je suis Sylvain Morin, militant à Act Up-Paris, et accessoirement responsable de la commission Prévention de l'association. Je vais donc assurer la fonction de facilitateur, je vais donc être un peu l'instituteur de cette RéPI où je vais veiller à ce que le temps de parole imparti à chacun soit respecté de façon à ce qu'on laisse un maximum à la salle la possibilité de réagir et de poser des questions.

2 Morgane Bomsel

Bonsoir, je suis en immunologiste mais également biologiste. Je vais essayer de vous raconter comment le virus rentre dans le corps par transmission sexuelle. J'ai essayé de schématiser ces mécanismes d'entrée et d'illustrer ça avec quelques images de biologie cellulaire. A la fin si vous voulez j'aborderai rapidement l'immunité plus spécifique des muqueuses.

Ce qu'on sait assez peu malheureusement dans le monde de la recherche en biologie c'est que le VIH est une maladie sexuellement transmissible, et en fait relativement peu de groupes s'intéressent aux mécanismes de transmission du virus à travers le tractus génital mâle ou femelle. Le virus du sida est transmis à plus de 85 % au cours de rapports sexuels, ce que vous savez sûrement, et donc la première cible que rencontre le virus sont le tractus génital ou le tractus gastro-intestinal. Pour comprendre comment le virus est transmis, il faut comprendre un petit peu la physiologie de ces sites. Ces sites sont recouverts par des muqueuses, un tissu muqueux, lui-même formé d'un épithélium. Ces muqueuses sont

organisées de manière différente selon la localisation. En fait on trouve dans l'anus, le vagin ou l'exocol de l'utérus ces épithélium, qui sont formés de plusieurs couches de cellules, qu'on appelle cellules épithéliales, empilées les unes sur les autres de manière pas tout à fait jointive qui permettent à d'autres cellules d'aller dans un sens ou dans l'autre alors que le rectum et l'endocol de l'utérus sont formés d'une seule couche de ces cellules épithéliales. Cette fois, cette couche unique de cellules épithéliale est maintenue jointive par un système de protéines qui rend vraiment cette monocouche assez imperméable à ce qui arrive dans la lumière. Voilà l'architecture de ce qu'on appelle la muqueuse. Ici c'était juste une image pour vous montrer la monocouche épithéliale, qui est vraiment la surface en violet assez foncé dans ces surfaces qui ont plein de replis alors que les épithélium pluri-stratifiés (avec plusieurs couches de cellules épithéliales) sont plus épais : on voit ici l'épaisseur de cette muqueuse (ici vaginale). En plus de ces cellules épithéliales on trouve des cellules dendritiques de Langerhans qui sont en fait des cellules du système immunitaire qui initient, qui démarrent la réponse immune, qui sont là pour protéger ces surfaces, et qui sont capables de capter (donc qui sont très mobiles, qui ont plein de dendrites) et qui sont capables de traverser cette multicouche de cellules pour arriver dans la lumière et capter des pathogènes qui pourraient arriver dans ces zones. Ce sont des cellules très importantes parce qu'en général ce sont elles qui sont les premières à être en contact avec des pathogènes. Quand le virus arrive, le virus il vient de sécrétions, ici en l'occurrence des sécrétions génitales. Dans ces sécrétions on trouve du virus isolé, qu'on appelle du virus libre, tout seul, ou on trouve aussi des cellules infectées qui vont relarguer, qui sont capables de relarguer du virus. Ces deux fractions virales sont présentes dans toutes les sécrétions qui vectorisent le VIH, que ce soit le sperme, les sécrétions cervico-vaginales, ou même si on considère la transmission mère-enfant, le colostrum ou le lait maternel, et également probablement les sécrétions rectales. En ce qui concerne la transmission sexuelle, on trouve environ dans un éjaculat de sujet séropositif 500000 cellules potentiellement infectées par le virus. Ce qu'on sait, et la vision un peu maintenant consensuelle qu'on a pour la transmission du virus dans ces muqueuses (tractus génital de la femme et l'anus-rectum), c'est ce que je vais vous dire maintenant. Le virus pour traverser les épithélium constitués d'une seule monocouche est capable d'entrer dans ces cellules épithéliales comme dans un tunnel, par une succession de vésicules ou plutôt comme dans un ascenseur : il y a des

4

vésicules qui sont capables d'internaliser, de prendre le virus au pôle muqueux de la muqueuse (de ce côté-là) qui capturent le virus dans un compartiment, ce compartiment se dirige vers l'autre côté de la cellule. A ce moment-là comme un ascenseur la porte s'ouvre et le virus est capable d'être relargué de l'autre côté, toujours infectieux, et là il trouve des types de ces cellules dendritiques qui capturent le virus et migrent plus loin, vers le ganglion, où alors il va disséminer l'infection. La situation est un peu différente pour les épithélium pluristratifiés : là le virus ne rentre pas à travers ces cellules épithéliales, qui d'ailleurs - j'ai oublié de le dire - ne sont pas infectées a priori, le virus attire probablement ces cellules immunes, qui vont initier la réponse immune, elles sont attirées vers la lumière, capturent le virus, et le transportent de l'autre côté. Ces cellules ne sont pas forcément infectées, et étant activées, elles vont également migrer vers les ganglions proximaux, où elles vont rencontrer les cellules T CD4+ pour les infecter, et à ce moment-là, c'est probablement ce que vous savez, les CD4 sont infectés, et l'infection se dissémine. Pour vous donner un ordre de temps, ce mécanisme de transcytose, de passage à travers l'épithélium monostratifié (dans l'endocol ou le rectum) prend en gros une demie-heure à une heure. C'est assez rapide. La migration des cellules dendritiques hors de l'épithélium pluristratifié est probablement également de l'ordre de une à deux heures. En une à deux heures, il est de l'autre côté, donc non accessible à des molécules qu'on pourrait introduire localement. Si on veut agir, il faut donc agir assez vite. Naturellement je vous ai parlé des mécanismes de pénétration dans la muqueuse dans une situation où il n'y a pas de brèche de l'épithélium, ce qui peut arriver : l'épithélium du rectum est relativement fragile et il peut très bien avoir des brèches, une arrivée de sang, et là le mécanisme d'infection est tout à fait direct, le virus va directement infecter les lymphocytes T4. Donc voilà à peu près l'image qu'on a aujourd'hui pour les mécanismes de transmission à travers la muqueuse génitale de la femme, et le tractus gastro-intestinal. Par contre ce qui est nouveau et je voudrais insister là-dessus parce que c'est peut-être quelque chose qui va devenir très important : on ne sait pas grand-chose, mais qui commence à intéresser, nous on s'est intéressé à ça depuis très longtemps, mais maintenant cinq ou six groupes commencent à prendre l'affaire un peu au sérieux, c'est le rôle de ces cellules infectées dans la transmission.

La très grande majorité des études qui ont été faites jusqu'à maintenant, probablement pour des raisons de simplicité d'expériences (qui sont déjà

compliquées) ont été faites avec du virus libre, juste des particules virales, en éliminant les cellules infectées qui pourtant sont l'origine, ou en tout cas qui sont capables de former ces particules virales. Il y a aussi quelque chose de relativement nouveau et pas du tout bien étudié, maintenant on pense qu'il y a aussi, dans la muqueuse vaginale en tout cas parce que le reste on ne sait pas, une possibilité, on ne sait pas comment non plus, que le virus aille directement infecter les LTCD4+ qui seraient présents dans la sous-muqueuse des épithéliums pluristratifiés. Ceci n'a été montré que pour des modèles de vagin, donc pour le reste on ne sait pas. Mais ça serait également une voie à envisager.

Je reviens à l'importance des cellules infectées dans la transmission. Pour cela il faut vous rappeler quelques éléments du cycle viral du VIH.

Le virus est une particule enveloppée d'une membrane (virus libre). Il va se lier à des récepteurs spécifiques au niveau de lymphocytes T CD4+, on va voir une fusion entre la membrane du virus et la membrane de la cellule qui va répliquer le virus, de la cellule T. Après se met en place tout un mécanisme de réplication qui va permettre aux protéines virales d'être assemblées, d'être synthétisées puis assemblées à la membrane de cette cellule T qui a été infectée. Puis on va voir une extension de la membrane qui entoure cette cellule, dans laquelle sont implantées les protéines et la glycoprotéine d'enveloppe du virus, la protéine du virus qui emporte avec elle un bout de la membrane du lymphocyte T et qui va permettre le bourgeonnement, la formation d'une nouvelle particule virale entourée d'une membrane qui en contient les protéines virales mais également qui embarque en même temps les protéines de la cellule T. Donc en fait on arrive avec un virus libre, qui va infecter une cellule saine, et puis après ce mécanisme de réplication, ça donne naissance à des virus libres, qui vont eux être capables d'infecter de nouvelles cellules saines. Par contre ce qu'on a donc très peu étudié, en plus d'avoir du virus libre, on oublie toujours qu'on a des cellules infectées. Et ces cellules infectées sont capables elles-mêmes directement d'avoir des interactions avec des cellules saines non-infectées. Pour illustrer cela, je vous ai mis les quelques images de microscopie électronique qu'on a sur ce sujet, faites par trois ou quatre groupes différents, et qui montrent l'importance de ce mécanisme. Ça c'est le type d'interaction entre un lymphocyte TCD4+ infecté par le VIH, qui

est capable de transmettre l'infection à un lymphocyte T pas infecté, qui rentre avec un contact intime comme on peut voir ici avec le lymphocyte pas infecté.

Ils se rencontrent, et cette rencontre s'appelle la synapse virologique, parce que cela ressemble aux contacts qui se produisent entre deux neurones (synapse neurologique). Et en fait, à la zone de rencontre entre ces deux cellules, on voit des particules virales de la cellule infectée virus libre qui sont libres un tout petit moment qui vont aller fusionner avec le lymphocyte T. De telles synapses sont également formées entre des macrophages qui sont capables in vitro et de transmettre l'infection. Ce qu'on savait, quand j'ai discuté avec de virologues il y a plus de dix ans, on savait dans les laboratoires que les cellules infectées transmettent bien mieux l'infection. Mais pour des raisons techniques, ces cellules ont été un petit peu négligées en ce qui concerne la physiopathologie. Donc d'autres types de synapses, ici entre une cellule dendritique infectée par le VIH et les lymphocytes : vous voyez toutes sortes de particules virales. Ces contacts ont été montré avec des cellules isolées mises dans un tube à essai, et puis le même groupe, de Mc Elroth, a montré beaucoup plus récemment, en prenant des tissus, que ce même type de conjugué entre cellules dendritiques infectées et un lymphocyte capable de se transmettre des virus, de se parler, en se transmettant des virus sont aussi visualisé dans des tissus et migrent en dehors des tissus, probablement vers les ganglions.

En ce qui concerne les muqueuses, les cellules épithéliales, le groupe de D. M. Phillips avait pu montrer également il y a plus de dix ans que ces cellules infectées, quand elles rencontraient la surface luminale, muqueuse de la non seulement étaient capables d'interagir, mais également le bourgeonnement du virus était dirigé, polarisé, vers la surface épithéliale, et tous les petits trucs que vous voyez en noir, ce sont des virus, qui au lieu d'être produits tout autour, sont vraiment produits à l'interface, tout à fait prêts pour entrer massivement dans la cellule épithéliale, ce que

nous on a pu montrer plus récemment, en regardant la structure de ce contact entre cellules infectées et cellules épithéliales. Dans la lumière on voit bien des virus prêts à être internalisés et transcytosés à travers la cellule épithéliale.

Pourquoi c'est si important ? C'est comme je vous disais, ce contact entre une cellule infectée et une cellule T ou une cellule épithéliale, dans le cadre d'un virus, permet donc le bourgeonnement local de virus et son interaction spécifique privilégiée localisée dans un concentré pour interagir avec la cellule T et la cellule épithéliale et rentrer dedans, ou l'infecter.

C'est assez similaire à ce qui se passe dans le système nerveux avec le même genre de contacts entre neurones ou dans le système immunitaire entre cellules présentatrices de l'antigène, comme les cellules dendritiques ou les cellules B, et les cellules T CD4+. Ce genre de contact existe dans la biologie ailleurs, mais ce qui est important en ce qui concerne tous ces contacts, c'est que non seulement quelque chose est transmis de manière privilégiée, plus rapide, protégée, mais également les cellules se touchent et sont capables de discuter, de se raconter des choses, de transmettre des signaux. De ce fait, cette synapse permet une transmission efficace et protégée du virus et permet aux cellules de transmettre des signaux l'une avec l'autre. Ce qui veut dire que si on veut bloquer l'entrée du virus dans ces muqueuses, dans ces cellules épithéliales, non seulement il faut tuer le virus, ou bloquer le virus, mais ça va être plus compliqué si en plus par-dessus on a la cellule infectée qui n'est pas neutre. La manière de bloquer cette cellule va être différente de celle de bloquer juste le virus tout seul. Je pense que c'est quelque chose qui va rendre la situation un petit peu plus compliquée et qui commence maintenant à être modélisé ; il y a un groupe français, le groupe de Roger Le Grand qui commence à faire des essais pour comprendre mieux comment ça se passe et aussi pouvoir avoir un modèle pour tester des ARV ou des microbicides en effectuant une infection rectale chez le macaque, avec des cellules infectées. Il apparaît que c'est tout à fait possible et aussi efficace aux dires de ce groupe, que l'infection avec le virus libre. On connaît l'infection par le rectum, mais quand ce n'est pas le rectum ?

6

La verge est là, elle est recouverte du prépuce si les gens ne sont pas circoncis. Le prépuce est une cible potentielle, logique, puisque c'est quand même assez à l'extérieur. On s'est demandé comment le virus pouvait traverser, pénétrer, ou si le virus infectait par le prépuce. Ce qu'on sait déjà au niveau de la physiologie c'est que le prépuce, aussi bien externe que interne, est formé d'un épithélium pluristratifié, donc plusieurs couches de cellules épithéliales, avec des cellules de Langerhans qui initient la réponse immune qui se baladent un petit peu là-dedans. Donc on pouvait se poser la question de savoir si pour le prépuce c'était la même chose que pour les autres épithélium pluristratifiés.

On s'est beaucoup intéressé à ça à cause des études de corrélation qu'on a pu faire entre la circoncision et le VIH.

Il y a eu plus de quarante études épidémiologiques qui ont montré une association significative entre l'absence de circoncision et la présence de contamination chez l'homme. Plus récemment, le groupe de Bernard Auvert et deux études récentes depuis ont montré que la circoncision chez l'homme réduit de plus de 60 % le risque de transmission du VIH de la femme à l'homme. On s'est un peu posé la question de comment ça pouvait se passer.

Le prépuce est divisé en deux côtés, le prépuce externe, qui est recouvert d'une épaisse couche de kératine, une espèce de barrière filandreuse beaucoup plus épaisse que le prépuce interne où la couche de kératine est beaucoup plus petite.

Donc là aussi il y a des cellules de Langerhans qu'on peut observer, avec certaines caractéristiques au niveau de la microscopie électronique, et on a pu compter qu'il y en a deux fois de ces cellules potentiellement cibles plus dans la face externe du virus que dans la face interne.

On a commencé à faire des expériences in vitro pour comprendre comment ça se passait, donc

on a pris des explants de prépuces et puis on a mis dessus des cellules infectées de patients séropositifs. Et là, après une heure, on a pu voir la formation de ces synapses virologiques, avec la production locale de particules virales. Donc après on a quantifié tout ça.

Par contre, quand on fait la même chose avec des explants de prépuces internes, on ne voit plus ces synapses, mais par contre on voit beaucoup plus profondément dans le tissu des cellules de Langerhans et on a des évidences que c'est des cellules de Langerhans, où il y a du virus, qui sont en interaction avec des lymphocytes T relativement profondément dans le tissu. On peut voir que effectivement ces cellules de Langerhans contiennent du virus qu'elles sont en train de transmettre aux LT4.

On s'aperçoit que le virus traversent beaucoup plus rapidement et efficacement le prépuce interne que le prépuce externe et que les cellules infectées sont capables de induisent une translocation du virus beaucoup plus importante que lorsque l'infection est produite in vitro avec des virus libres. Ici le vert c'est le virus pénétré, induit par des cellules infectées et ici la quantification avec en rouge le virus libre.

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

Ce qu'on sait, ce sont des papiers très récents, c'est que en ce qui concerne la muqueuse vaginale, le liquide séminal fait toutes sortes de choses. Lorsque le liquide rentre dans le vagin, il induit la production par les cellules épithéliales de toutes sortes de molécules, qui vont permettre d'attirer ces cellules de Langerhans tout à fait

spécifiquement. C'est comme un signal ; ce signal permet à ces cellules, dont c'est d'ailleurs le rôle, qui sont là pour capter le danger et essayer de le prendre et en général de le détruire, ou d'initier une réponse immune, elles attirent ces cellules vers la surface. D'autres part on a une infiltration transitoire de toutes sortes de leucocytes, comme des neutrophiles, des macrophages, ou des cellules dendritiques.

En ce qui concerne le rôle du liquide séminal dans l'infection, la littérature est tout à fait contradictoire, il y a très peu de choses qui sont d'ailleurs publiées, il y a un certain nombre de papiers qui indiquent que le liquide séminal bloque l'infection, alors qu'un autre papier dans un journal très prestigieux a montré à la fin de l'année dernière qu'il semblerait qu'une protéine dans le liquide séminal ne bloque pas l'infection mais au contraire facilite, augmente l'infection. Nous, on a voulu commencer à savoir ce qui se passait, et notre choix a été de commencer par regarder un mélange entre du liquide séminal de sujet séronégatif et des sécrétions vaginales de femme séropositive.

Et ce qu'on a pu voir, et c'est assez préliminaire comme résultat, c'est que aussi pour la transmission à travers le prépuce interne que le prépuce externe, la présence de fluides génitaux diminue d'environ par deux l'efficacité du passage. Quel modèle on peut donner pour la pénétration à travers le prépuce, qui est un modèle tout à fait préliminaire et qui ne concerne que les premières heures de la transmission ?

C'est le suivant : le virus passe très mal les cellules infectées forment une synapse avec la surface luminale du prépuce interne, ces virus attirent très rapidement des cellules de Langerhans, qui sont capables de migrer vers l'intérieur du tissu, où elles rencontrent les lymphocytes TCD4+ qui sont présents dans ces muqueuses. Le complexe après une heure serait capable de migrer hors de la muqueuse pour disséminer l'infection vers les ganglions. Par contre dans le prépuce externe peut-être la situation est un peu différente, sans doute aussi à cause de la structure du tissu. La couche épaisse de kératine à la surface du

prépuce externe empêcherait, serait une barrière plus efficace pour la pénétration du virus ; ça attirerait des cellules de Langerhans, qui seraient alors capables d'internaliser le virus et peut-être de le dégrader. Ce qu'il faut peut-être retenir de ce schéma, c'est que si on cherche à bloquer l'infection il faut aller très vite. Là aussi, une heure après, deux heures après, il y a déjà suffisamment de virus pénétré dans la surface des tissus pour être plus difficile à bloquer. Il reste maintenant la question pour et comment le virus pénètre chez les hommes circoncis.

En discutant avec des urologues d'autres MST, il semble que l'urètre soit un bon candidat pour être un site d'entrée. Là la situation est différente puisque c'est un épithélium monostratifié, et on peut se demander si ça pénètre à travers la monocouche de cet épithélium de l'urètre par transcytose, on ne sait rien du tout. Finalement je voulais vous dire que il y a aussi, en tout cas chez la femme, quelques facteurs qui peuvent diminuer les risques de transmission.

Il y a des mécanismes de défense ceux de l'immunité innée qui sont en place très rapidement quelque soit le pathogène qui vient essayer d'infecter la muqueuse. Ce sont toute une série de molécules de catégorie différente, comme les chimio kinés, les défensives, les interférons, et des inhibiteurs de protéase. D'autre part les sécrétions vaginales ont un pH acide, ce qui n'est pas forcément très bon pour les cellules infectées ni pour le virus libre, et d'autre part la flore vaginale peut sécréter de l'eau oxygénée ce qui n'est pas très bon non plus. D'autre part, pour ce qui concerne la muqueuse vaginale il y a toute une régulation hormonale, qui fait varier l'épaisseur de la muqueuse vaginale donc on peut bien imaginer que quand l'épaisseur est plus petite, ça pénètre mieux, bien que ces variations d'épaississement de l'épithélium vaginal soient moins importants chez la femme que chez d'autres animaux qu'on a pu étudier. D'autre part il y a des facteurs génétiques comme des mutations sur une des protéines très importantes pour l'infection des LTCD4, le co-récepteur au chimiokine CCR5. Et d'autre part, bien sûr, on peut essayer d'induire une réponse immune locale pour essayer de bloquer la transmission par différents mécanismes. Et finalement, il y a quand même des facteurs qui augmentent le risque de

transmission :

Il y a la fragilisation de l'épithélium du vagin mais de n'importe quel épithélium de surface soit par dérégulation hormonale mais également la rupture de l'épithélium lors de rapports ce qui n'est pas si rare, et d'autre part l'effet d'autres infections sexuellement transmissibles qui produisent des infections ulcérales. D'autre part il y a aussi des mécanismes comme la sécheresse vaginale, ou l'ectopie cervicale. Et finalement on peut aussi avoir pour toutes sortes de raisons, notamment des présences d'autres IST, des inflammations qui induisent le recrutement vers la surface de la lumière, des cellules du système immunitaire qui sont les premières cibles à être infectées par le VIH. Je vais m'arrêter là.

Mickaël Quilliou

Vous avez parlé de l'entrée, trente minutes à une heure pour passer l'épithélium, une heure à deux heures pour l'épithélium pluristratifié, pensez-vous qu'il serait possible d'imaginer un virucide, à cette étape-là de la contamination, que ce soit vaginal ou anal ?

Morgane Bomsel

Il y a toutes sortes de microbicides qui ont été testés, enfin qu'on peut envisager. Tout ce qui a été fait concerne le virus libre. Les cibles semblent évidente, c'est la surface du virus, beaucoup de choses ont été essayées. Ce qui a été essayé en essai chez la femme c'est essentiellement des molécules non spécifiques qui vont se lier, soit pour des raisons de charge, à la surface du virus, soit pour des raisons de structure soit elles vont agir comme virucide en s'intégrant dans la membrane virale et elles vont détruire le virus, mais le problème de toutes ces molécules c'est qu'elles ne sont pas spécifiques du virus et elles vont apparemment agresser la muqueuse elle-même. Donc on n'a rien gagné, on a plutôt perdu en général. Il y a une deuxième classe d'agents qui peuvent être des anticorps spécifiques ou toutes sortes d'agents spécifiques qui vont bloquer le mécanisme d'entrée à différentes étapes. On peut penser à des molécules qui bloquent l'interaction des glycoprotéines d'enveloppe avec les récepteurs du virus comme le CD4. On peut penser notamment à toutes sortes d'anticorps monoclonaux. Donc ça c'est une option mais qui n'a pas encore été testée chez la femme. Maintenant sur quoi travaillent les gens qui travaillent sur les microbicides ? C'est en

fait d'utiliser des ARV pour carrément tuer spécifiquement le virus, aussi bien je crois à la surface que quand il a pénétré ; ces ARV étant capables si j'ai bien compris de pénétrer les tissus, seraient capables de détruire, d'attaquer le virus un petit peu pénétré dans la muqueuse. Donc c'est une option, mais il y a encore pas mal de choses à faire. La difficulté étant d'avoir quelque chose de spécifique mais qui n'attaque pas la muqueuse et les défenses naturelles des muqueuses.

Question de la salle : Bonsoir, on a parlé de muqueuses génitales ou rectales, mais y a-t-il des études ou quelque chose à dire par rapport aux muqueuses orales ? (La fellation).

Question de la salle

Bonsoir, on a parlé de muqueuses génitales ou rectales, mais y a-t-il des études ou quelque chose à dire par rapport aux muqueuses orales ? (La fellation).

Morgane Bomsel

Il y a une étude qui a été faite pour montrer que ça se passait par là, ça rentre. Ce sont des muqueuses gastro-intestinales, que ça soit le rectum ou plus haut l'œsophage, c'est à peu près pareil, navré de vous le dire, au niveau de la structure. Donc on n'a pas tellement de raisons de penser que ça se passe différemment, la seule différence c'est qu'il n'y a probablement pas de brèches courantes par rapport au rectum. En ce qui concerne la muqueuse buccale, la structure de la muqueuse buccale est plus comme le vagin, c'est pluristratifié. Les muqueuses de la bouche, c'est très compliqué, il y en a de toutes sortes mais elles sont assez épaisses, et en plus ce que je disais tout à l'heure pour les facteurs naturels de l'immunité innée qui sont capables de bloquer la transmission, ils sont beaucoup plus présents, beaucoup plus concentrés dans la bouche. En fait la bouche est faite beaucoup plus qu'autre chose pour être en contact avec toutes sortes d'agents agressifs, la nourriture et puis toutes sortes d'autres choses. De ce fait, il y a une production locale de toutes sortes d'inhibiteurs de protéase, de défensine, de chimiokine, qui sont là pour bloquer la pénétration. Donc ça pénètre moins bien, mais ça pénètre quand même, et encore il y a très peu d'études qui sont faites là-dessus.

Mickaël Quilliou

Quand vous dites que ça pénètre quand même, y a-t-il des facteurs qui favorisent la pénétration, je pense aux aphtes, est-ce qu'il y a des portes d'entrée privilégiées ?

Morgane Bomsel

Les aphtes c'est des brèches. Dès qu'il y a un accès direct au sang c'est beaucoup plus rapide que n'importe quoi.

Question de la salle

Et la salive, est-ce qu'elle a un rôle bloquant ou pas ?

Morgane Bomsel

Oui, parce que justement dans la salive il y a toutes sortes de protéases, etc. Donc c'est plutôt bloquant.

Question de la salle

Est-ce qu'on sait à quel point la salive ça peut être bloquant, par rapport à l'entrée du virus, dans une fellation ?

Morgane Bomsel

Par rapport à un autre site ? C'est toujours le problème, on peut montrer que ça bloque par rapport à pas de salive...

La même personne

Soyons pratiques : je fais une fellation à un garçon. Je veux savoir si j'ai des risques d'infecter ?

Morgane Bomsel

Je pense que vous avez moins de risques d'infecter que par un autre site, que par le rectum par exemple, mais vous avez quand même un risque.

Question de la salle

Et est-ce qu'il y a du virus dans la salive, qui peut infecter ?

Morgane Bomsel

Ce n'est plus la même chose, là on ne parle plus de la transmission, c'est pour celui qui est infecté... Oui il doit y avoir un relargage, moi je n'ai pas les chiffres de la quantité de virus dans la salive.

Mickaël Quilliou

Si le séronégatif est celui qui se fait sucer ?

Morgane Bomsel

Dans la salive, il y a du virus, oui. Mais il est moins bon état.

Christine Rouzioux

Il est beaucoup moins infectieux, car la salive est assez destructrice, c'est bourré d'enzymes, c'est pour préparer le bol alimentaire, donc c'est fait pour détruire, préparer les aliments. Donc il y a du virus dans la bouche, particulièrement chez les

gens qui saignent, qui ont des aphtes, qui ont des brèches, parce que là pour le coup il y a des CD4 infectés qui sont là, donc il y a des risques. Un certain nombre d'études commence à dire et à montrer que l'infection par les fellations c'est pas un mythe, c'est une réalité.

Emmanuel Chateau

Il y a aussi des études qui montrent que ça dépend de l'éjaculat, et c'est le cas aussi pour le lait maternel puisque c'est un rapport de quantité aussi, entre le sperme et la salive, par rapport au pouvoir neutralisant de la salive. Je voulais vous faire préciser des choses. Vous parliez des cellules qui pouvaient contenir du virus et de la transmission par leur biais, est-ce que vous pouvez plus détailler le type de cellules qui peuvent être infectés par le VIH et qui peuvent rentrer en jeu dans la transmission, aux différents sites, c'est-à-dire au niveau du rectum, au niveau du vagin et éventuellement même au niveau du pénis ?

Morgane Bomsel

Dans les sécrétions on trouve des cellules de Langerhans, des cellules dendritiques, on trouve des macrophages et des lymphocytes infectés, qui sont des réservoirs et qui sont en contact avec une cellule non infectée, une muqueuse non infectée, prête à s'y attacher et à relarguer du virus en quantité. Donc dans les mesures virologiques, on mesure le virus par l'ARN et les cellules infectées par l'ADN viral. Mais ce qu'on ne mesure jamais, qui est très difficile à estimer, c'est une fois que vous avez cet ADN cellulaire, il va donner lieu à combien d'ARN viral, par heure, localement ? Et ça, il n'y a pas de mesure de ça. C'est très difficile, parce que ce que j'essayais d'expliquer c'est que l'efficacité de ce contact cellule infectée/surface non infectée, c'est qu'on a un attachement de cette cellule infectée qui localement se met à cracher du virus, mais elle le concentre sur une petite surface. C'est plus compliqué déjà pour mesurer ça par rapport à du virus. C'est pour cela que c'est pas étudié, c'est très compliqué à modéliser.

Question de la salle

Tout à l'heure vous parliez du LTCD4+, dans lequel le virus pénètre pour se répliquer, le virus est aussi capable de rentrer dans quantité d'autres cellules comme vous l'avez dit, mais il ne se répliquera pas dans les autres cellules, il a juste le matériel de répllication dans le CD4, ou il est aussi capable de se répliquer à l'intérieur d'un macrophage, etc. ?

Morgane Bomsel

Oui il est capable de se répliquer à l'intérieur d'un

macrophage. Ce à quoi vous faites allusion ce sont les cellules réservoir, qui probablement à cause d'un état d'activation intègrent le virus et puis restent dormantes. Au besoin s'il y a un signal, mais ça c'est déjà plus dans l'organisme, le virus va être réactivé, ou la production du virus par ces cellules va être réactivé, et elles vont se remettre à bourgeonner des virus. L'image du cycle que je vous ai montré est vrai pour les lymphocytes, pour les macrophages c'est probablement plus compliqué, mais c'est pas notablement différent parce que les virus sont produits d'abord à l'intérieur de la cellule avant d'en sortir mais c'est pas très différent. Ces cellules qui sont capables de transmettre l'infection, c'est n'importe quelle cellule, si elle est en bon état d'activation. Mais c'est quelque chose d'assez différent du concept de réservoir.

Question de la même personne

Mais pourquoi est-ce qu'on se focalise plus sur les CD4, finalement, puisque c'est la cible du virus s'il a le choix il va d'abord sur ces cellules là, alors que si on lui laisse le choix.

Morgane Bomsel

Parce que les cellules CD4 sont les cellules principales qui sont infectées, elles sont très importantes pour le fonctionnement du système immunitaire, et quand on n'en a pas, on est plutôt mal. C'est la plus grande partie des cellules infectées, malgré tout. Ce qui ne veut pas dire que les réservoirs ne sont pas importants, et qu'il ne faut pas éradiquer les réservoirs. Il y a toute une dynamique de la production du virus qui est importante.

Question de la même personne

J'ai encore juste une petite question. Quand vous parlez tout à l'heure du virus libre qui se balade à l'intérieur du tissu sanguin par exemple, dès lors qu'il pénètre dans un CD4, pour se répliquer, il utilise donc le patrimoine génétique du CD4, donc les souches qui en ressortent, se sont donc approprié ce patrimoine génétique ? Et est-ce que le virus devient plus virulent, finalement au sortir d'un CD4 ?

Morgane Bomsel

Là il y a peut-être une petite erreur. Ce qu'il a embarqué c'est pas le patrimoine génétique, c'est des protéines de la membrane, donc la surface, donc en tant que protéine sans possibilité de se répliquer, de la cellule-hôte. Il vient avec son matériel génétique, utilise le matériel génétique de la cellule qu'il infecte, pour se multiplier, non seulement son patrimoine génétique mais également ses protéines et sa structure cellulaire

pour se répliquer, et il ressort avec son patrimoine génétique, son ARN, en embarquant des protéines. Mais ces protéines l'aideront peut-être à rentrer mieux ailleurs, mais c'est sur juste une interaction, il n'y a pas du tout d'acquisition du matériel génétique, par le virus. Je me suis peut-être mal expliquée.

Question de la salle

J'ai trois questions. Tout d'abord on parlait tout à l'heure de la transmission orale, je me demande si par exemple si le virus n'a pas été transmis grâce à l'immunité innée dans la bouche, comment est-ce que se fait la transmission dans l'estomac ? Est-ce qu'il y a plus de risques à avaler les sécrétions ?

Morgane Bomsel

Quand il arrivera dans l'estomac il sera en très mauvais état. On n'avale jamais tout. Et puis avant d'arriver à l'estomac, il y a un bout de chemin.

Christine Rouzioux

L'estomac est très acide, donc le milieu de l'estomac détruit très rapidement les particules virales et les cellules. Par contre on a un modèle de transmission par voie orale, c'est chez l'enfant. Chez le nouveau-né il n'y a pas d'acidité gastrique, et un des moments de l'infection du nouveau-né, quand il passe la filière génitale de la maman, là il déglutit effectivement des sécrétions cervico-vaginales, et l'infection peut se faire sur la muqueuse orale, sur la muqueuse (inaudible) et par la muqueuse de l'estomac. Mais c'est un exemple très très particulier où l'acidité gastrique n'est pas intervenue. On a mis en évidence, en pratique, de la présence du virus dans l'aspiration gastrique. Comment on a fait ? Quand le bébé est né, c'est la prise en charge habituelle d'un nouveau né, on fait une aspiration gastrique. Et donc on est allé chercher le virus et les cellules infectées dans les aspirations gastriques. On a fait ça en 2001, 2002, même il y a bien longtemps, et on a trouvé pas mal d'enfants qui avaient du virus dans les aspirations gastriques, certains s'infectaient ou pas, il y a le traitement, il y a un contexte un peu différent. Mais on montre vraiment que l'enfant déglutit du virus, et c'est une des voies de pénétration dans l'infection mère/enfant.

Autre question de la même personne

J'ai une question, il y a quelque chose que je n'ai pas bien compris. Ce que vous avez expliqué c'est que plus il y a de cellules de Langerhans présentes, plus l'infection se fait rapidement, c'est ça ?

Morgane Bomsel

C'est ce qu'on pensait, mais il semble que cela soit plus compliqué que ça, et que suivant les tissus, la nature de ces cellules, qu'on a déterminé par un protéines qu'on pensait suffisantes pour caractériser ces cellules, apparemment c'est plus compliqué que ça. Et l'exemple est donné par la différence entre le prépuce interne et le prépuce externe. Il ne suffit pas de corréliser présence de ces cellules ou mouvement de ces cellules et transmission. Il semblerait qu'on puisse les diviser en sous-catégories, qu'on ne connaît pas encore, qu'il faudrait essayer de comprendre, et que cette population de cellules est capable de faire différentes choses, soit de manger le virus, soit au contraire de le transmettre, ce qui complique la chose.

Autre question de la même personne

Une dernière question. Vous parliez tout à l'heure de l'enveloppe du virus, la protéine d'enveloppe du virus. Est-ce que c'est celle-là qui permet de faire les tests rapides ?

Morgane Bomsel

Oui.

3 Christine Rouzioux

Je suis virologue à l'hôpital Necker. Le topo va être assez complémentaire de ce qu'a dit Morgane, puisque moi c'est plus la suite de l'histoire, la présence du virus chez les patients traités.

Dans le contexte de ce que nous racontent les Suisses, je crois qu'il était temps de faire une espèce d'état des lieux et la discussion porte essentiellement sur cette phrase où les Suisses nous disent : « La trithérapie peut être aussi un outil de prévention » et donc la question se pose de l'effet préventif du traitement ARV sur ces mécanismes de transmission.

Comme l'a dit Morgane, la majorité des études ont été faites essentiellement à partir de particules virales, parce que c'est beaucoup plus facile à quantifier.

Je vous rappelle quand même un certain nombre de points qui sont maintenant vraiment admis : les spermatozoïdes ne sont pas infectés par le VIH, par contre un certain nombre de particules sont un peu adhérentes, peuvent coller à la surface, et donc le spermatozoïde peut véhiculer des particules virales mais uniquement par adhésion.

Les particules virales baignent dans un liquide séminal, avec des spermatozoïdes, et des cellules infectées. Comme l'a dit Morgane, on n'est pas très nombreux à s'intéresser à ces cellules infectées mais effectivement, vous avez deux adeptes avec Morgane et moi, c'est un mécanisme pour nous excessivement important.

Il ya ces cellules lymphocytaires dans le liquide séminal, de façon extrêmement variable d'un patient à un autre, beaucoup en cas d'inflammation et d'IST, ça active le système immunitaire, et ça apporte des cellules qui vont être infectées et qui elles-mêmes vont garder soit ce virus à l'état de dormance, et elles sont capables de transmettre le virus quand elles activées, soit elles sont en train de produire et donc

Donc on a deux éléments de la transmission qui sont bien représentés ici, et quand on veut mettre un patient sous traitement, le traitement ARV va bloquer la progression du virus, ça va limiter la charge virale du sang mais aussi la charge virale du liquide séminal, et puis progressivement, le traitement ARV va avoir un effet relativement plus lent sur les cellules réservoir et - on a plusieurs papiers- c'est un des points essentiels qui n'est jamais abordé par M. Vernazza, c'est tout l'aspect de la cellulaire qui existe non seulement dans tout l'organisme et bien sûr dans ce compartiment génital féminin et masculin.

Ici une étude qui vous montre le taux de virus en particules virales dans le plasma sanguin et dans le liquide séminal. Globalement, quand on a beaucoup de virus dans le sang, on a beaucoup de virus dans le liquide séminal, mais bien sûr ce serait beaucoup mieux si c'était pas un peu plus compliqué : il y a des patients pour lesquels il y a relativement une proportion mais à niveau de virus dans le sang identique on n'a pas le même niveau de virus dans le liquide séminal.

Il y a des groupes de patients pour lesquels le niveau est extrêmement bas, mais là encore on a plus de virus dans le sang, que dans le liquide séminal en général, détectable.

On a un troisième groupe de patients pour lequel il y a beaucoup de virus dans le liquide séminal, et

finalement plus que dans le sang circulant. Donc la proportionnalité systématique c'est à mon avis un abus de M. Vernazza qui pense que c'est toujours bien bien corrélé, c'est pas tout à fait vrai, il y a des éléments qui font qu'il y a une différence d'un patient à un autre assez nette.

La transmission sexuelle comme l'a dit Morgane est liée évidemment à la présence de virus dans les compartiments génitaux, bien sûr les risques sont plus élevés chez les hommes. Un gros problème est la façon d'aborder les problèmes risques de transmission. Bien sûr il y a beaucoup plus de publications pour ce qui concerne les hommes, à cause des difficultés liées aux prélèvements féminins, là on a beaucoup de variabilité de mesures, les liquides génitaux sont en volumes variables, difficiles à prélever, le coton est plus ou moins bien mis donc on a une variabilité énorme qui fait qu'on comprend bien mieux, et même très bien que la quantification dans quantifier un nombre de particules virales dans un liquide et dans le sperme paraît beaucoup plus simple et beaucoup plus reproductible. C'est pour cela que la majorité des études se font plutôt chez l'homme et la littérature est relativement pauvre. Mais même chez l'homme, la littérature est assez pauvre.

Vous avez dans les documents qui ont été préparés la revue de Kalichman, qui était publiée dans *Sexual Transmission Disease*, en janvier, elle est en anglais mais c'est à mon avis une des études qui... C'est une étude qui fait une revue et qui essaie de faire un bilan exhaustif de la situation je pense qu'elle arrive au bon moment pour répondre à toutes les questions que les gens se posent. Elle analyse les résultats de 19 études, avec pour premier constat dans toutes ces études les effectifs sont relativement modestes nous on s'est beaucoup mobilisé pour faire des études de VIH dans le sperme et c'est vrai que c'est pas si simple et à chaque fois on a des effectifs relativement petits. Il y a beaucoup de différences dans les différents papiers sur les aspects techniques, c'est vrai que les nouvelles techniques sont plus sensibles et plus reproductibles on vient de voir avec une corrélation mais le plus souvent et comme je vous ai montré la corrélation elle est pas si belle et c'est vrai que certains vous disent que ça corrèle pas bien. Bien sûr, chaque patient a un état

immunitaire différent, et les compartiments et l'ensemble de l'organisme réagissent relativement différemment. Chez les patients traités, le bilan de M. Kalichman c'est de dire les résultats sont variables selon les études. Il se trouve qu'ils ne sont pas variables selon les études, ils sont variables selon les médicaments qu'on a donné aux patients. Pour information, je vous signale que le dernier papier de M. Vernazza est de 2000, on est en 2008, ça fait quand même vieux. Donc dans l'ensemble bien sûr, c'est le constat de M. Kalichman, les conclusions des papiers sont quand même relativement différentes.

Un élément essentiel qui est un bilan assez important face à la question qui nous est posée, quels sont les éléments qui vont participer à ces différences ? Et quels sont les facteurs associés à la présence de virus dans le sperme ? Le stade clinique : évidemment au stade sida il y a beaucoup plus de virus, au stade de primo-infection il y a beaucoup plus de virus. Il y a quand même une proportion entre le taux de virus dans le sang, qui est finalement la photographie de ce qui se passe dans l'ensemble de l'organisme, et dans le sperme. On verra, il y aura sans doute des questions sur le problème de l'infections au moment de la primo-infection. Au stade chronique l'infection est peut-être moindre, puisqu'il y a un taux moyen de virus, relativement stable, comme dans le sang périphérique, et puis ça va augmenter au cours du temps et au stade sida un taux très élevé.

Des facteurs très importants : les IST induisent des inflammations et sont un facteur de présence de virus. Bien sûr les patients sans traitements, comme on l'a vu, 90 % ont du virus dans le sperme. Le fait d'avoir des multiples partenaires, ça fait une inflammation locale, les muqueuses sont irritées, les infections locales augmentent cette irritation, ces brèches, et augmentent ce risque d'infection. Et puis on a un souci c'est qu'autant un certain nombre d'IST sont symptomatiques et visibles chez l'homme, autant chez la femme, au niveau du col utérin notamment, on a des infections qui sont non-visibles, non perçues par la femme elle-même qui ne sait pas qu'elle a cette infection, cette inflammation, et cette production de virus au niveau du col. Et ça c'est plus fréquent chez les femmes, parce que c'est sans symptôme. La durée du traitement : là aussi on a un point important à discuter ce soir. Dans les recommandations suisses il faut 6 mois de traitement. Alors, est-ce que six mois de

traitement vont faire un nettoyage complet des compartiments génitaux ? Personnellement, je ne suis pas tout à fait convaincue, bien que ça va encore dépendre si on commence un traitement précocement chez un sujet, quelles sont les molécules qui vont être associées, etc.

Donc ici c'est des résultats (je vais aller assez vite) que nous avons obtenus chez 18 patients. 18 patients c'est pas beaucoup mais c'est 18 patients que l'on remercie tous les jours puisqu'ils nous ont donné des échantillons de sperme au cours du temps, six fois, et que ça nous a permis d'étudier le virus non seulement dans le liquide séminal, l'ARN VIH plasmatique dans le sang, mais aussi l'ADN des cellules présentes dans le sperme et c'était les premières anti protéases mais tous ces sujets étaient des sujets qui rapidement ont eu une efficacité virologique observée dans le sang périphérique. Et pour faire l'histoire courte, tout le monde dans les cellules sanguines périphériques les réservoirs sont là au moins dix-huit mois après on les détecte, on a vu la de ces cellules réservoirs relativement lentement dans les cellules du sperme mais elles étaient plus positives que pour ce qui concerne les particules virales présentes dans le liquide séminal et dans le sang. A la fin de l'étude, après dix-huit mois, on avait des sujets qui avaient encore du virus dans le sperme, 292, 100 et 10 copies, c'est pas négligeable, mais c'était les médicaments d'avant, donc il faut peut-être prendre ces résultats avec du recul, c'est des résultats un petit peu anciens. Donc on a fait le bilan de notre activité de routine, que l'on a ces dernières années, dans le contexte de la Procréation Médicalement Assistée, où les couples sérodifférents avec un partenaire masculin séropositif pour lesquels on explore la présence du virus dans le sperme, de façon à préparer des suspensions spermatozoïques, exemptes de virus, et pour être sûr qu'il n'y a pas de particules qui collent aux spermatozoïdes, on intègre les patients dans ces programmes de procréation à condition qu'il n'y ait pas trop de virus dans le liquide séminal, même si la préparation des spermatozoïdes - je vais dire un mot horrible - fait un lavage de façon telle qu'on élimine éventuellement les dernières particules virales. Donc cette expérience de Cochin s'est fait sur 860 mesures d'ARN VIH dans le liquide séminal, ça commence à faire, 446 hommes

souvent on a des problèmes de fertilité deux échantillons. On a eu 363 sujets pour lesquels le fait qu'ils avaient du traitement et qu'ils le prennent régulièrement faisait une charge virale toujours indétectable, par contre un certain nombre de patients avaient une charge virale dans le liquide séminal ; dix patients c'est pas la première c'est souvent la deuxième, 4 non traités qui avaient arrêté le traitement et qui ne nous l'avaient pas dit, 6 traités, on a quand même six patients traités qui viennent pour la procréation, qui savent qu'il faut bien prendre leurs médicaments, qu'il faut pas qu'il y ait de virus dans le liquide séminal, et qui malgré tout avaient la déception de voir que leur échantillon était positif et qu'il fallait qu'on renforce éventuellement le traitement. Pour 73 sujets on avait des charges virales détectables, 47 étaient soit non-traités soit en arrêt de traitement, mais et 20 étaient traités, dont avec une charge virale contemporaine indétectable. Dans le sujet qui nous intéresse aujourd'hui, M. Vernazza nous dit qu'il y en a pas, nous on en trouve, et finalement quand on reporte à l'ensemble de la fréquence de cette présence chez les sujets traités, on voit qu'on avait 14 patients à charge virale indétectable pour lesquels on trouvait du virus dans le sperme et chez lesquels la préparation des échantillons de spermatozoïdes nécessitait une préparation particulière, donc nous on en est à environ 4 % de sujets positifs, la durée de traitement est en général supérieure à six mois, on n'a pas tout à fait tout documenté et l'équipe de PMA de la Pitié semble avoir .

Une autre étude à mon avis intéressante qui a été rapportée par Steven Taylor à la réunion de l'OMS il y a quinze jours à Genève, est assez importante.

C'est chez les femmes, elle évoque une autre idée, je vous prie de m'excuser je n'ai pas eu le temps de traduire ces diapos, il y a des femmes qu'ils appellent non excrétrices, et d'autres excrétrices, et ils avaient dans leurs études 52 % des femmes pour lesquelles il y avait de l'excrétion du virus, soit de façon intermittente, soit de façon persistante, soit de façon indéterminée sur quantité de virus trouvée. C'était des femmes toutes à charge virale indétectable dans le sang périphérique, avec des traitements (il manque l'anti protéase, qui a été coupé en

préparant la diapo).

Pas de virus dans l'endocervix, dans l'exocervix et dans le vagin chez ces femmes non excrétrices (c'est pas très joli comme expression).

Par contre chez un certain nombre de femmes, c'est l'exemple ici (une seule femme en suivi longitudinal), le suivi montrait, bien que la charge virale était indétectable, du virus à un moment donné est présent en à un autre moment donné est présent dans le vagin, et donc de façon intermittente puisque c'est un suivi longitudinal.

Chez cette femme-là, on voit les trois compartiments très positifs dans le compartiment vaginal, bien que encore une fois il y avait une charge virale plutôt contrôlée.

Là, une dernière femme chez laquelle il y a une sécrétion persistante dans les différents compartiments. Très peu d'études chez les femmes, beaucoup plus difficile et vous imaginez la difficulté de faire des études pareilles, longitudinales sur les différents compartiments. Une des grosses questions et une question importante actuellement, c'est les enjeux des nouveaux traitements, est-ce qu'ils sont plus efficaces pour faire un nettoyage non seulement de la réplication virale mais des cellules infectées ?

On a ici un exemple, le lopinavir a une très mauvaise diffusion dans le liquide séminal alors que chez ce patient il ya une très bonne présence de lopinavir, visiblement le patient l'a pris, mais tous les médicaments ne passent pas dans les compartiments. A l'inverse, on ne peut pas appliquer ça à tous les anti protéases, l'indinavir a un bon passage, l'affinité avec les protéines, les

etc..

Steven Taylor a récupéré une diapositive de la CROI, il les différentes classes de médicaments et la barre au dessus de laquelle on trouve en concentration correcte dans les sécrétions cervico vaginales chez les femmes, et au contraire les médicaments à des concentrations incorrectes. Maintenant ça fait partie du dossier d'enregistrement, on l'étudie.

Et ici vous voyez, concernant le sperme, un certain nombre de médicaments passe relativement bien, à l'inverse d'autres ne passent pas du tout. C'est simplement pour évoquer la difficulté du passage des médicaments dans l'ensemble des territoire infectés, c'est pas si simple. La question [fin du premier CD d'enregistrement].

80 à 95 % des sujets sous traitement efficace pour Vernazza auraient une charge virale indétectable dans le sperme. Je suis tout à fait d'accord avec Morgane, il ne parle jamais de problèmes de transmission de virus cellulaire.

Mais on a évidence en cas de prise irrégulière de traitements, on a le rebond dans le sang périphérique, on voit les rebonds dans les différents compartiments, évidemment facilement dans le sperme, avec un rebond systématique notamment dans tous les compartiments génitaux. Le virus est très associé aux IST même en cas de présence de traitement efficace. Il y a une notion importante qui est pas mal discutée maintenant c'est la réplication résiduelle, quand on fait des techniques ultra ultra ultra sensibles en prenant un mL de plasma, chez les patients qui ont moins de 50 copies dans le sang périphérique, dans le plasma, on prend beaucoup plus de plasma, on voit que 80 % d'entre eux ont entre 5 et 48 copies. Donc ils ont moins de 50 mais ils ont quand même des charges virales positives. C'est la même chose chez un sujet asymptomatique à long terme.

Donc finalement que dit l'annonce des Suisses ? C'est s'il n'y a aucune MST, s'il y a une virémie entièrement supprimée (c'est pas très joli mais c'est les Suisses) entièrement négative ne transmet pas le virus par voie sexuelle, c'est-à-dire ne transmet pas le virus par la biais de contacts sexuels. Cependant ils donnent trois réserves, je crois que c'est important.

Il faut que les personnes appliquent le médicament à la lettre, j'ai repris les mots, cela signifie qu'elles doivent être scrupuleusement observantes. La charge virale se situe en dessous du seuil depuis au moins 6 mois ; pour moi 6 mois c'est insuffisant quand on regarde l'étude des réservoirs et des cellules du sang périphérique on voit que la première année aura une diminution mais personne ne négative vraiment cette charge cellulaire, donc cette charge cellulaire subsiste relativement au moins sur les deux premières années de façon importante dans le liquide séminal. Il ne faut pas qu'il y ait des MST, et donc c'est dans ce cadre que les Suisses ont émis ces réserves.

En conclusion pour moi, le message c'est qu'en tant que virologue je ne peux pas ne pas dire que je considère le risque nul. Pour moi le risque de transmission n'est pas nul. Il y a des fluctuations chez les patients et des épisodes de réplication intermittente, pour d'autres causes que les IST, nous l'avons vu chez des patients dans le contexte de la PMA, un patient qui avait la grippe, prenait bien son traitement, était depuis plus de six mois à charge virale indétectable mais une infection grippale a fait une inflammation générale de l'organisme, qui a induit la présence de virus dans le sperme, qui nous a fait décaler cette procréation. Ca n'est pas dans la liste des Suisses, et c'est pourtant des éléments assez importants. Pour moi, un des éléments très positif que nous a apporté le débat amené par les Suisses, c'est qu'ils nous ont amené le débat, faut leur reconnaître, et ce débat a un impact important sur l'information et la prise de conscience réelle des enjeux et des risques. Donc voilà, c'est pour cela que vous êtes là, merci.

Question de la salle

Il y a peut-être une diapo que je n'ai pas bien compris ; sur une d'entre elles vous indiquez que la charge virale augmentait tout au long de l'infection de la phase asymptomatique jusqu'au stade sida. Alors est-ce qu'une personne qui est au stade sida mais qui est stabilisé et qui a une charge virale indétectable ne doit pas s'illusionner, a-t-il plus de virus qu'une personne qui est asymptomatique ?

Christine Rouzioux

C'est une très très bonne question à laquelle je n'ai pas de réponse. Je pense que si la réplication virale est bloquée depuis plus de six mois voire plus d'un an ou plus de deux ans, la probabilité d'avoir des particules virales libres est certainement très faible. Je pense que le traitement bien pris diminue la réplication. Par contre vous avez raison, on peut se poser la question au stade sida, quelle est la quantité de cellules infectées circulantes présentes ou pas dans le compartiment et le risque résiduel de transmission par voie cellulaire ? Aucune étude à ce jour, ça fait partie des choses qu'on peut mettre sur la liste des études à faire. On est en train de faire une certaine liste avec l'ANRS. Je pense qu'au stade sida, il y a peu d'études, et traiter au stade sida, c'est vraiment une très bonne question.

Emmanuel Chateau

Deux questions sur votre intervention. Vous parlez de 4 % des patients étudiés à Cochin, pour lesquels vous aviez une charge virale persistante dans le sperme, alors que la charge virale plasmatique avait été négative. Il y a eu deux mesures visiblement, qu'est-ce que qui se serait passé s'il y avait eu plus de mesures comme ce qui a été présenté pour les femmes. L'autre question c'est par rapport aux restrictions apportés par les Suisses, finalement ça s'applique à quelle proportion de séropositifs, ces critères ?

Christine Rouzioux

Nous, dans le contexte de la PMA on fait 2, 3, 4, 5 mesures, ça dépend. Dans l'ensemble on fait plusieurs mesures quand notamment il y a des problèmes de fertilité majeurs et qu'il faut que l'on cumule les quantités de spermatozoïdes. Sinon, on n'est appelé à faire que deux mesures, c'est déjà pas mal. Mais je suis tout à fait d'accord, la notion d'intermittence ne peut se voir que si on fait plusieurs mesures. Et à part l'étude des femmes telle qu'elle a été présentée, on n'a pas beaucoup pour le moment, si ce n'est en cinétique de décroissance. Donc ça c'est à mon avis un sujet assez important. Ca rejoint un peu la question précédente, c'est-à-dire que c'est variable selon

le stade. Si on est traité, à plus de 350 CD4, avec des traitements puissants actuels, avec une bonne observance, tout ça fait des contextes qui sont bien à moindre risque de transmission. Si on est au stade sida d'une troisième, quatrième ligne de traitement, on est enfin à charge virale inférieure au seuil, le risque de transmission sexuelle n'est certainement pas le même. C'est un peu aussi mon message, c'est que le traitement de six mois, c'est pas la même chose chez tout le monde, et les risques de réplication intermittente ne sont pas les mêmes chez tout le monde. Quelle proportion peut être concernée par les restrictions ? Bernard Hirschel et Vernazza disent 80 à 95 % des patients à charge virale indétectable. Moi je dirais moins, parce qu'encore une fois il n'y a pas les réserves de traitement ancien de plusieurs lignes, de résistance. Donc je dirai un petit peu moins, mais c'est une bonne question. Ce devrait être au minimum entre 60 et 70 %. Qui ont les trois conditions, encore. Il y a 80 % d'herpès chez les séropositifs mais ils ne sont pas toujours en récurrence, je suis plus préoccupée par l'herpès chez les femmes, parce que là pour le coup les femmes ne savent pas du tout à quel moment sont leurs récurrences, et l'herpès amplifie énormément les risques de transmission. Dire qu'il n'y a pas d'IST, il faut déjà l'avoir regardé, donc il y a des réserves quand même. C'est pour ça que l'aspect multipartenaires, ils l'évoquent un petit peu dans un certain nombre d'études évoquées par Kalichman. « couple stable », c'est la question qui m'est posé le plus souvent, mais un couple stable « nous on le fait depuis longtemps et on ne vous a rien demandé et tout va bien », donc effectivement on n'a rien demandé.

Sylvain Morin

J'avais une petite question soit à Mme Rouzioux soit à Mme Bomsel, au sujet des IST ; on a compris tout à l'heure pendant la présentation de Morgane Bomsel le fait qu'une IST devienne un co-facteur de transmission, parce qu'il occasionne des brèches mais aussi parce qu'il occasionne une concentration de défenses immunitaires, par contre il y avait aussi dit que quelqu'un qui avait présenté une IST au cours de sa vie devient donc par la suite beaucoup plus vulnérable à contracter le VIH ? Je voudrais juste qu'on nous explique un petit peu.

Christine Rouzioux

'est pas tout à fait vrai pour toutes les IST. Comme on vient de le dire pour l'herpès, c'est une IST récurrente et donc les récurrences ne sont pas toujours facile à observer notamment chez les femmes. Mais sinon une IST soignée, une infection à chlamydiae ou à gono, met un certain

temps, mais ne crée pas forcément un lit à une infection. Ça dépend du nombre d'expositions, ça dépend des brèches, ça dépend de beaucoup de choses, et je ne crois pas qu'on puisse le généraliser sur l'ensemble des IST. Je pense que c'est sans doute vrai pour l'herpès, ce qui comme il a été dit un quand même un des problèmes importants.

Mickaël Quilliou

Vous avez mentionné tout à l'heure un décalage entre la charge virale spermatique et la charge virale sanguine, en tout cas sa concentration. Imaginons quelqu'un qui a un traitement, avec une charge virale contrôlée, et puis tout à coup il a un pic, et finalement au bout d'un mois ou je ne sais pas, le pic se résorbe, on fait la charge virale sanguine, il n'y a plus de soucis. Et donc quel est son statut et notamment qu'en est-il par rapport au décalage éventuel avec la charge spermatique ? Est-ce qu'il y a quelque chose à mesurer, des précautions à prendre... ?

Christine Rouzioux

Comme je l'ai dit, les concentrations de médicaments sont diverses et variées selon les différents compartiments. Globalement l'impact des médicaments fait un nettoyage relativement global sur l'ensemble de l'organisme. Mais quand on commence à voir des pics de réplication, aucune étude ne montre qu'en même temps le compartiment génital était positif, mais on peut supposer que on doit avoir des pics de réplication de façons diverses et variées, au niveau du tissu digestif, au niveau du compartiment génital, en cas de prise irrégulière de traitement évidente. Un pic de réplication c'est une prise irrégulière de traitement. A priori, il s'est passé quelque chose. On peut suspecter qu'un pic vu dans le sang peut se passer mais de façon variable, décalée... Les intermittences encore une fois montrent bien, sur les diapositives chez les femmes, qu'il y a des pics chez les femmes qui ont des sécrétions intermittentes de virus.

Question de la salle

Est-ce que la notion de seuil d'infectiosité est quelque chose de scientifique ? J'ai lu qu'il fallait au moins 1300 copies dans le sang plasmatique pour être... Je n'ai pas mes sources, j'ai lu ça mais...

Christine Rouzioux

Oui, non c'est très bien. Morgane a beaucoup abordé cette question. Toute la littérature exprime l'infectiosité par rapport au nombre de particules virales nombre de particules virales qui peuvent être infectieuses. Je crois que c'est vraiment

réduire l'infectiosité à un schéma beaucoup trop simpliste et encore une fois, surtout dans le contexte de la transmission sexuelle, l'infectiosité des cellules est réelle ; elles sont là, elles sont abondantes, elles sont prêtes à transmettre. Comme l'a montré Morgane, la cellule elle vient juste d'arrêter elle a une petite paroi à passer. D'accord elle est immuno-incompatible avec l'organisme dans lequel elle vient de rentrer, mais elle n'a pas grand-chose à faire pour rentrer en contact et filer son virus. Donc nous avons, nous virologues, des difficultés à mesurer cette infectiosité. Quand on a 1300 copies de virus, ça veut dire a priori 1300 particules virales, vous avez raison, toutes ne sont pas infectieuses. Un certain nombre ont les bras, les jambes qui manquent, la surface est pas très belle et le virus n'est pas infectieux. On a des problèmes techniques qui font qu'on n'est pas bien à même de mesurer cette infectiosité autant que les problèmes du virus et puis de toutes les façons on ne mesure pas bien l'infectiosité par les cellules. Quand on prend les cellules d'un patient séropositif et qu'on les met en culture, il n'y a aucun problème : on sait très bien leur faire produire du virus et on sait très bien qu'elles produisent du virus lui-même infectieux qui va infecter d'autres cellules. Donc le débat mérite d'être déplacé sur l'infectiosité uniquement mesurée par la charge virale.

4 François Bourdillon

Je suis médecin de santé publique à la Pitié Salpêtrière et par ailleurs depuis très longtemps aussi clinicien à l'hôpital Henri Mondor où je vois des patients atteints par le VIH. Je vais vous parler d'une autre vision - c'est le saut quantitatif puisqu'on passe de la vie du virus, de la cellule, à la santé publique, à l'approche totalement macro, et les regards sont totalement différents. Je vais essayer de vous faire part d'un certain nombre de réflexions qui sont les miennes.

D'abord plantons le décor, parce que je pense que quand on parle d'une épidémie c'est bien de savoir quelle est l'importance de cette épidémie. Vous savez qu'on a à peu près 100 000 personnes infectées par le virus. Les nouveaux diagnostics : on vient d'avoir les chiffres, c'est 6300 nouveaux diagnostics dressés pour l'année 2006, donc il y a clairement du virus qui circule dans notre pays, dont 23 % d'infections récentes, de moins de six mois, puisqu'on est capable dans ces nouveaux diagnostics de distinguer les diagnostics dits tardifs et les infections récentes. On diagnostique

6300 nouvelles personnes infectées par le VIH dans une année, il faut bien savoir ce qui est récent et ce qui est ancien. Et puis vous avez des disparités régionales ; toutes les régions de France ne sont pas touchées de la même façon, il y a beaucoup plus de virus aujourd'hui dans les Départements Français d'Amérique qu'en Poitou-Charentes, mais l'Île de France est aussi très touchée, je vous ai mis les chiffres, qu'on présente assez peu souvent de cette façon-là, de « nouveaux diagnostics par million d'habitants », ce qui permet aussi de faire des comparaisons et de changer un petit peu les regards. Autre chose, on sait que certains sous-groupes de population sont plus touchés, alors on peut présenter aussi les chiffres de manière différente. Là je vous ai donné les chiffres qu'on va présenter dans le Rapport Yéni de cette année, si on prend une comparaison par rapport à la population hétérosexuelle on peut se dire que les homosexuels sont touchés 73 fois plus, les usagers de drogues c'est 17 fois plus, dans un contexte où il y a très peu d'infections chez les usagers de drogues, mais si on le présente comme ça ça veut dire qu'il y a du virus qui circule, nationalités étrangères 12 fois plus et si on le rapporte à la population estimée ici homosexuelle c'est 10 % des homosexuels qui sont contaminés. Vous voyez que c'est des chiffres qui selon la manière dont on les présente peuvent être interprétés de manière extrêmement différente, en tout cas je trouve que c'est intéressant de les montrer aussi comme ça.

Je continue le panorama pour dire que c'est 2 % des femmes qui accouchent qui sont infectées par le VIH. On ne peut plus séparer VIH et autres infections notamment les infections par les hépatites, parce que la coinfection c'est quand même un risque, et puis les IST, ne serait-ce que parce que les Suisses nous rappellent que quand on a une IST, on est bien plus contagieux.

Au début quand on m'a fait la proposition de venir, on m'a demandé de parler de prévention, j'avais envie de parler des trois préventions puis quand j'ai fait mes diapositives cet après-midi, je me suis dit que je n'allais pas réussir à tout faire tenir dans les vingt minutes, et donc je vais me contenter de faire de la prévention primaire, sur la transmission du virus, mais en disant bien que les trois types de prévention secondaire (essentiellement dépistage)

et tertiaire (pour éviter les complications avec le soin derrière) sont complètement indissociables et si on veut aujourd'hui avoir un discours sur la prévention il ne faut plus séparer prévention et soin, c'est extrêmement lié et cette « intégration » doit devenir dans notre culture de même que l'intégration de la prévention et de la lutte contre la discrimination. Je pense qu'elles ne devraient plus être séparées.

Alors, pour prévenir la transmission, je rappelle les données de base, parfois oubliées y-compris chez les étudiants en médecine : toute la prévention primaire a été basée sur la responsabilité de chacun. En d'autres termes, je me protège, et c'est moi individu qui essaie de faire en sorte de ne pas être infecté et c'est la responsabilité de chacun tout ce qui a été fait depuis le début de l'épidémie a été basé sur cela. Après il y a plusieurs stratégies qui ont été développées en termes de politique publique. La première des choses, c'est de faire des campagnes d'information et de prévention, en d'autres termes, créer le « bruit de fond » pour rappeler que le virus se transmet, pour rappeler l'intérêt du préservatif, pour rappeler l'importance du dépistage, pour rappeler l'importance du soin. On peut dire que tout cela c'est extrêmement important, et que le bruit de fond il se fait par la télévision, par la radio, par l'affichage, par un certain nombre de choses et que c'est très important aujourd'hui de sortir de l'unique promotion du préservatif comme moyen de prévention et de jouer sur la dimension émotionnelle et affective de la sexualité. Si j'ai un peu de temps j'ai copié les deux clips de l'INPES sur les DFA que j'aime bien parce qu'ils montrent une sexualité avant le test de dépistage protégée par le préservatif, ce qui montre bien qu'on peut avoir une sexualité active entre quelqu'un qui est séropositif ou pas puisqu'on est complètement **XXX** sur le statut des uns et on apprend finalement à quelqu'un à dire non à une relation sans préservatif et en tout cas à faire en sorte que ce discours puisse être dominant et puisse être permis. On passera ces clips tout à l'heure. L'accès au préservatif, ça a été une politique publique très forte depuis le début de l'épidémie, et je vous rappelle qu'on en consomme XX millions par an, et ce qui a été fait c'est baisse du prix, voire gratuité, c'est le préservatif à un euro, pour ceux qui sont des historiques de la lutte contre le sida, c'est de dire qu'il faut la disponibilité du préservatif dans la rue, dans les lieux festifs, dans les lieux de drague, et que c'est

extrêmement important : il ne faut pas oublier que s'il n'y a pas de préservatifs dans les moments où il y a du sexe c'est compliqué. Bien entendu il y a eu aussi la politique du préservatif féminin.

Deux points supplémentaires dans la politique de prévention telle qu'elle a été construite. D'abord la place des enquêtes KAVP (connaissance, attitude et comportement) pour bien rappeler le fossé qu'il y a aujourd'hui entre la connaissance et le comportement. Aujourd'hui tout le monde sait par exemple que le tabac tue, c'est marqué sur tous les paquets de cigarette, 60000 morts par an, mais qu'inversement, 25 à 30 % de la population continue à fumer, donc on voit bien que c'est pas parce qu'on sait que le comportement suit. Le préservatif c'est la même chose, tout le monde sait que ça protège du VIH, mais tout le monde sait aussi qu'il y a bon nombre de relations sexuelles qui se font sans le préservatif, et que derrière ça, il y a l'attitude que l'on peut avoir, tolérante ou pas tolérante, sur fumer dans un restaurant, ou fumer sur une terrasse et gêner son voisin, apprécier l'amour caoutchouc ou pas l'amour caoutchouc et donc un créateur, quelqu'un qui va faire une politique publique de prévention doit jouer à la fois sur faire passer le message de la connaissance, lutter contre les fausses croyances, jouer sur les attitudes pour que les attitudes deviennent positives dans ce domaine-là ou dé-normalise un certain nombre de situations ça a été la politique qui a été menée sur le tabac c'est dé-normaliser le tabac en interdisant la publicité et en cassant l'image de marque, et bien entendu jouer sur les comportement pour arriver à faire en sorte qu'une personne adopte des comportements favorables à sa santé. Et puis, dernier point des politiques publiques, ça a été de se dire : on sait très bien faire des campagnes publiques, on sait faire de la promotion, mais on ne sait pas aller dans certains endroits, les lieux de dragues, lieux de prostitution, les bars gays, et que pour cela il nous faut des relais de proximité, et c'est le rôle des associations de terrain, notamment des associations communautaires et notamment des associations gays, qui ont été financées pour pouvoir relayer les politiques publiques en la matière.

Je vous ai mis cette diapositive, c'est l'évolution de la syphilis en France, pour vous montrer qu'on est en pleine épidémie de syphilis et que ça signe

quelque chose de très clair, c'est un relâchement des conduites protégées par préservatif et on voit bien que en 96 il y a les trithérapies et que trois ans plus tard ça reprend, il y a un relâchement réel de ce domaine là, donc ça veut dire que des maladies sexuellement transmissibles il y en a et que finalement la position dominante d'utilisation du préservatif est en train de se réduire puisque l'épidémie de syphilis augmente. Alors lorsqu'on fait de la prévention, il faut prendre en compte la notion de risque et ce que j'appelle la rationalité du risque.

Je vous donne quelques exemples. Le voyageur : vous savez qu'il y a des gens qui n'aiment pas monter dans un avion, qui ont très peur. Pourtant lorsqu'on regarde la statistique, le nombre d'avions qui tombe c'est bien moins important que celui qui va monter dans une voiture avec le nombre d'accidents de la route. Et donc cette perception subjective du risque sur le transport en commun est extrêmement réelle il faut avoir ça en tête. Le fumeur : je l'ai évoqué tout à l'heure, 60000 décès par an, tout le monde le sait mais c'est tellement décalé dans le temps que finalement c'est un risque qui est très éloigné et que l'on ne prend pas en compte. L'anesthésie : on le dit, d'ailleurs y-compris dans le VIH, on ne veut pas faire de césarienne car le risque d'une césarienne est supérieur à un accouchement par voie basse ; quand on se fait opérer il y a un risque anesthésique qui est chiffré, qu'on connaît bien, que tout le monde passe en avant. La vaccination : je rappelle au XVIIIe siècle, c'était un cas sur 300 de décès lorsqu'on vaccinait contre la variole, mais on savait que si on était en épidémie, ça réduisait de 40 fois la possibilité de mourir. Donc en épidémie on vaccinait, mais par contre est-ce qu'on était capable de vacciner en dehors d'une épidémie et de prendre un risque de décès de 1 sur 300 ? Cette notion de bénéfice/risque elle est depuis toujours présente en médecine et nous l'assumons. Il y a aussi les risques de transfusion ; le risque de transfusion n'est pas nul pour le VIH, c'est 1 sur 4 millions de dons, 1 sur 2 millions pour le VHB, et le risque bactérien il est de 1 sur 125 000. C'est une réalité bien plus proche de ce qu'on peut dire aujourd'hui : le risque de transmission sous traitement je crois que M. Hirschel disait 1 sur 100 000, alors on n'est pas sur des notions très éloignées. Il y a le principe de précaution, c'est le risque OGM, si on mange des OGM c'est un risque potentiel et il y a des gens qui sont pas du tout prêts à manger n'importe quel OGM parce que le risque potentiel alors qu'il est

probablement très à distance il est là. Cette notion de risque elle est extrêmement intéressante à prendre et il faut savoir l'intégrer dans les politiques publiques, en tout cas dans sa subjectivité qui varie d'un individu à l'autre.

Lorsqu'on a parlé de cette notion de risque, il y a deux choses qui me paraissent importantes, c'est soit on supprime le risque, soit on le réduit. C'est deux stratégies qui sont strictement complémentaires, et je voudrais vous montrer sur la diapositive suivante que lorsque l'on va dans des politiques de réduction de risques, dans le VIH on connaît.

Le meilleur exemple, c'est la femme enceinte. On se dit, une femme enceinte séropositive qui veut accoucher on va lui réduire son risque qui est d'à peu près 30 % lorsqu'elle n'est pas traitée et de moins de 1 % lorsqu'il est traité. Ce risque est assumé aujourd'hui : 1 000 grossesses chez les femmes séropositives par an, donc 1000 femmes qui prennent le risque chaque année. Je vous rappelle la politique de réduction des risques en matière de toxicomanie : il y a eu une politique de réduction des risques extrêmement affirmée avec la politique d'échange de seringues, de l'achat de seringues, des traitements substitutifs, et pour lequel on a montré qu'on pouvait tout à fait attendre le sevrage des produits stupéfiants et réduire un risque infectieux et je crois que c'est un modèle de réduction des risques. Il y a un troisième modèle de réduction des risques dans le VIH, qui est utilisé couramment dans deux situations précises : les accidents avec exposition au sang (AES) pour les professionnels de santé (et je vous ai rappelé ici qu'un chirurgien va avoir deux blessures et six contacts cutanéomuqueux pour 100 personnes/acte, il est donc extrêmement exposé aux accidents avec exposition au sang et donc il peut être exposé à du virus qui peut être du VHC, du VIH, etc.) et pour lequel on a mis en place une stratégie de traitement préventif, prophylactique pour essayer d'agir, et que ce système a été étendu pour les accidents avec exposition au sperme. Donc on a une politique aujourd'hui de réduction des risques extrêmement affirmée dans notre pays, je pense qu'on peut le dire, mais pas suffisante.

Une fois qu'on a dit ça, on se dit qu'il y a une politique extrêmement globale, qui concerne l'ensemble de la population, on voit bien que sur la position de réduction des risques on commence à l'assimiler puisqu'il y a les AES, il y a les femmes enceintes, les toxicomanes et là on peut se demander s'il ne serait pas possible d'élargir cette

stratégie sur d'autres communautés notamment la communauté homosexuelle.

Jusqu'à présent il y a eu une stratégie qui était celle de promotion du préservatif et la question qui est posée en tout cas la question qui est ouverte par le débat qu'a suscité la position d'Hirschel, c'est de dire : est-ce que vis-à-vis des personnes séropositives on peut avoir une position de réduction des risques en parlant d'actes non protégés qui seraient moins transmissibles que d'autres, c'est une question qui est importante, et est-ce que l'on peut en termes de politique publique porter cette politique ? Je ne sais pas, je ne sais pas quelle va être l'attitude du ministère de la Santé, pourtant j'y ai travaillé à une certaine époque, je n'y travaille plus et je ne peux pas savoir quelle est la position que l'on va avoir dans ce domaine-là. Je vais venir à la position des Suisses, bien entendu.

Je présente d'autres diapositives, ça c'est syphilis et VIH chez les homosexuels à San Francisco, c'est une diapositive que j'ai empruntée à Bernard Hirschel, qui montre bien que dans la communauté homosexuelle à San Francisco, il y a clairement une recrudescence de la syphilis, mais que parallèlement, dans la même période, on n'a pas une recrudescence du VIH. Je crois que cette diapositive est extrêmement importante pour souligner qu'il y a une réduction des risques ce qui ne veut pas dire absence de risque.

Les Suisses nous apprennent plein de choses. Ils nous apprennent ce que nous savons déjà, c'est-à-dire qu'il y a des politiques dans lesquelles il y a une réduction des risques, je viens d'en parler. Ils nous disent aussi qu'il y a des études qui sur des couples sérodifférents, notamment l'étude de Madrid, je vous ai mis là une diapositive empruntée à B. Hirschel :

On voit sur 400 couples hétérosexuels sérodiscordants les risques de transmission avant la trithérapie et après la trithérapie donc ça montre

bien que même sous trithérapie on a encore de la transmission mais que le risque est extrêmement différent d'une période à l'autre, et lorsqu'on regarde les transmissions en distinguant selon aucune thérapie/monothérapie/bithérapie ou trithérapie, c'est extrêmement variable.

On a 0/60 sous trithérapie, ça nous dit une chose : c'est qu'on a 0 transmission sur 60 couples et qu'on ne sait pas quelle est la puissance de cet examen et que s'il y avait 300 couples, peut-être qu'on aurait une transmission effective dans ce domaine-là. Donc il faut en souligner les limites mais elle montre que la réduction du risque est réelle.

Ils nous apprennent, et je trouve ça très intéressant, en tout cas ça remet le débat, sur puisqu'il faut qu'il n'y ait pas d'IST, est-ce que l'on peut avoir une politique active de dépistage et de traitement des IST ? Ça c'est un volet totalement oublié des politiques publiques en France. Et moi je trouve que c'est extrêmement important. Pour l'instant on a des dispensaires anti-vénériens, et si on commençait à lutter un peu mieux sur les IST, en tout cas à en faire un petit peu plus de dépistage et de traitement, en plus du préservatif peut-être que ce serait une chose intéressante. Ils nous apprennent aussi que plus la charge virale est élevée, plus le risque de transmission est important. Moi je dois dire, y-compris en tant que clinicien, que j'ai changé de regard en lisant la de Hirschel, notamment chez mes patients asymptomatiques, qui ont une réplique à 20 000 copies ou 10 000 copies, et qui ont des CD4 à 500, et pour lesquels honnêtement, je ne parlais pas vraiment très souvent de sexualité alors qu'avec certaines autres personnes j'en parlais beaucoup. Depuis que je lis Hirschel, pour ces personnes qui sont non-traitées, que je vois tous les six mois, j'ai renforcé mon discours sur la prévention sexuelle en disant « attention, vous êtes contaminant » car je parle suffisamment de sexualité avec mes patients pour savoir que le préservatif ne se met pas tous les jours et que à 100 %, ça n'existe pas.

Ils nous rappellent aussi qu'il y a un certain nombre de personnes qui sont en échec virologique, et pour lesquelles il y a aussi du risque de transmission et donc on peut avoir le regard de cette étude comme aussi un positionnement extrêmement important pour les gens qui sont en

échec virologique. D'une manière générale, si on prend tout ce que je viens de dire, et que j'essaie de les résumer, est-ce qu'il faut changer de discours, à la lumière de ce que nous apprennent les Suisses, sur la prévention en France ?

Ma réponse elle est : non pour la population générale, parce que le message grand public c'est chacun se protège, s'il y a eu une prise de risque, il y a un dispositif d'AES, et puis on a des circuits d'information et on a des circuits de dépistage qui permettent de renforcer la politique dans ce domaine-là. Si on est face à des prises de risques fréquentes de la part de personnes qui sont séronégatives, la question est de leur montrer que la situation est inversée c'est que celui qui être dans une politique de réduction des risques c'est pas la personne qui est séronégative, c'est la personne qui est séropositive, et que ça on ne sait jamais quelle est la position de la personne qui est en face, parce que cette politique de réduction des risques, elle n'est valable que pour la personne séropositive.

Vis-à-vis des séropositifs, moi je pense que s'il y a une politique publique elle ne peut passer que par des messages individuels et que par des messages de professionnels de santé ou des messages communautaires. Pour des couples stables, c'est l'information sur la prise de risque et la responsabilité de deux individus et honnêtement c'est une réalité aujourd'hui qu'un certain nombre de couples n'utilisent plus de préservatifs et ne se sont pas contaminés, mais c'est de leur responsabilité individuelle. On ne peut pas dire qu'un médecin peut recommander ça ; c'est à partir d'une information extrêmement factuelle que cette position peut se faire. S'il y a des relations occasionnelles c'est je me protège, parce qu'il y a d'autres risques qu'il faut prendre en compte, notamment le risque de surinfection que Christine Rouzioux a développé et ceux des IST, ou si je suis séropositif je ne fais pas prendre de risques à autrui c'est quand même une question qui est importante et s'il y a une prise de risque pour soi ou pour autrui la question rentre sur une question éthique, c'est de savoir est-ce que je réduis le risque en ayant des relations sexuelles non protégées ? Ma réponse c'est que oui, il faut absolument rentrer dans cette logique-là. Une autre question c'est : est-ce que le médecin peut prescrire des ARV à titre préventif

pour des personnes qui sont en dehors des recommandations de traitement, à 500 CD4 et à 20000 copies parce que l'on sait et qu'ils nous le racontent, ils prennent des risques au quotidien ? La réponse est oui et la réponse est : nous pouvons le faire en informant le patient que c'est une façon aussi de réduire les risques et de réduire le risque de contamination.

Je m'arrêterai là.

Mickael Quilliou

Un petit complément par rapport à l'intervention qui vient d'être faite, vous avez parlé à un moment pour les historiques, du préservatif à un euro, il s'agissait sans doute du préservatif à un franc, et par contre en 2002 lorsqu'on a sorti le préservatif à un euro cette fois-ci pour les femmes, avec une campagne abominable qui était plouf-plouf, enfin qui les mettait au stade de plantes vertes, la commission Femmes d'Act Up-Paris avait très vertement réagi et de manière très salubre pour remplacer le travail des pouvoirs publics qui n'était absolument pas fait. C'était juste une petite précision. Le préservatif à un euro pour les femmes était une petite arnaque, elles n'ont pas intérêt d'être nymphomanes.

Gordon Tucker

Est-ce que vous pourriez nous donner quelques précisions sur le fait d'être observant ? C'est à partir de quel moment, ça veut dire quoi être observant ? Est-ce que la charge virale remonte si on loupe une prise, deux prises, trois prises ? Une fois par semaine, une fois par mois ?

Christine Rouzioux

On n'est pas observant dès l'instant où on rate une prise.

François Bourdillon

Le niveau d'exigence de l'observance dans les études qui sortent est très élevé, probablement au dessus de 95 %, mais après tout dépend des molécules ou des médicaments que l'on prend. Il y en a qui sont à demi-vie courte, d'autre à demi-vie longue. Cela dépend de l'inobservance, est-ce que c'est une prise qui est sautée, est-ce que c'est sur deux ou trois jours, ou est-ce que c'est variable ? En tout cas ce qui est sûr c'est qu'on lâche la pression médicamenteuse, on a des rebonds de charge virale.

Hugues Fisher

Je voulais juste dire une chose par rapport à cette question de charge virale et de pics, c'est que

quand même il n'y a pas que l'observance. Je crois que ça a été un peu souligné, mais Christine Rouzioux n'était pas tout à fait claire sur la question. La grippe : le problème c'est que ça peut ne pas durer longtemps et quand on est suivi une fois tous les trois mois, et qu'on est totalement indétectable, ça ne veut pas dire qu'on n'est pas passé par un épisode à un moment donné qui n'a pas été visible. J'en veux pour preuve tout simplement, effectivement j'ai fait une infection bactérienne il n'y a pas très longtemps, je me suis retrouvé alors que j'ai une charge virale indétectable depuis plus de dix ans, je me suis retrouvé avec un pic à 3500 copies qui 15 jours plus tard était effectivement à nouveau indétectable. Pourquoi ? Simplement parce que j'ai fait une infection pas méchante, j'étais un peu fatigué pendant quelques jours et hop, voilà. Donc effectivement c'est quand même le genre de choses qui peut exister chez tout le monde.

Christine Rouzioux

je suis d'accord, c'est pour ça que j'ai mis « grippe ». M. Hirschel dit IST, mais il oublie de dire infections bactériennes, grippe, fatigue... Beaucoup de choses peuvent faire, même si on a été bien observant. C'est pour ça que j'ai rajouté grippe, parce qu'en plus on en a la preuve. Il y a un papier qui le raconte bien, c'est les vaccinations. La vaccination antigrippale montre bien les augmentations de charge virale... je suis d'accord, une infection bactérienne ne fait pas partie de la liste, donc il faut peut-être qu'on ajuste un petit peu le discours, il y a quand même pas mal de choses qui font qu'on est capable de répliquer. Là sur cette diapositive c'est réponse à l'observance, ici on a en heure le taux de médicament de l'Atanasavir dans le sang périphérique. Les premières heures, tout le monde en a beaucoup, après, jusqu'à 45 heures il y en a encore pas mal chez beaucoup de patients et après, au bout de 72 heures il n'y en a plus chez personne, pour juste une seule injection. Avec le Ritonavir, une demi-vie un petit peu différente. Quand on fait la même chose avec le Lopinavir, on voit qu'au contraire, dans les premières heures tout le monde a des doses de Lopinavir correctes dans le sang périphérique, au-dessus de la dose cible, par contre dans la deuxième partie de la courbe, jusqu'à 45 heures on voit que là, la diminution du médicament est très nette et qu'il n'y en a pas assez chez tout le monde avec une seule dose. Donc on voit avec ces deux exemples que les questions d'observance ne se posent pas de la même façon selon les médicaments, selon les horaires de prise, etc. Et donc c'est pas anodin de le prendre en compte même si c'est évidemment impossible et bien compliqué. Mais

on a la preuve que l'observance peut avoir un impact, y-compris sur les compartiments, de façon variable selon les molécules.

Mickaël Quillou

En complément à la réponse que vous apportez, est-ce que c'est pour ça que quand on met les gens en vacances thérapeutiques, on n'arrête pas forcément toutes les molécules au même moment ?

Christine Rouzioux

Tout à fait. La demi-vie de la Névirapine par exemple est très longue, et donc si on arrête les trithérapies qui l'incluent d'un seul coup, l'AZT3DC par exemple on diminue tout de suite, et il n'y aura pas de réplication sous AZT, par contre il y aura de la réplication virale résiduelle avec la Névirapine et dans le contexte de la grossesse on montre bien que à ce moment là on induit des résistances à la Névirapine. Donc on couvre cette demi-vie de la Névirapine par plusieurs jours de bithérapie pour que tout s'arrête globalement au même moment.

Question de la salle

J'ai une petite question en ce qui concerne les patients qui sont aujourd'hui non-traités et qui ont peur de prendre un traitement. Est-ce que les politiques peuvent aussi changer vis-à-vis de ces patients-là, avec de nouvelles recommandations qu'on entend, qui vont peut-être apparaître sur « plus de 500 CD4 », ce qui veut dire mettre plus vite des patients sous traitement, et est-ce que éventuellement cette politique de réduction des risques peut rentrer dans ces recommandations pour mettre plus tôt les gens sous traitement ?

François Bourdillon

Plus on traite les personnes séropositives, moins il y aura du virus circulant en population (là je ne parle plus sur un individu) et probablement plus on traitera de manière active l'ensemble de la population séropositive, plus on limitera la transmission du virus d'un individu à un autre. Après la question elle est : est-ce qu'on est dans une logique de maladie infectieuse, on traite le virus et il y a congruence entre message de santé publique, de prévention à l'échelon collectif et intérêt individuel, ou est-ce qu'il y a divergence, à savoir est-ce qu'il y a une frange où entre, je ne sais pas, 700 et 500 T4, on ne traite pas, ou est-ce qu'il faut traiter tout le monde dans ce domaine-là ? Se pose un certain nombre de problématiques éthiques, de dire qu'on privilégie la population en traitant l'ensemble des séropositifs à avec les possibles effets secondaires, et donc c'est une analyse

bénéfices/risques, ou est-ce qu'on reste sur ce décalage entre individuel et collectif ?

Christine Rouzioux

La réponse du virologue, c'est un peu différent. C'est complémentaire. Le fait est qu'il y a plusieurs éléments maintenant dans la littérature qui montrent qu'un traitement précoce a vraiment un impact supérieur à un traitement tardif. Le fait est, quand on a dit ça, c'est quoi précoce ? Effectivement, est-ce que c'est précoce au-dessus de 350 CD4, au-dessus de 500 CD4 ? Je crois que vous verrez, une des figures du rapport qui me paraît extrêmement importante, c'est les résultats de l'analyse de la base de données épidémiologiques hospitalière (nom inaudible). Elle montre très bien que finalement c'est pas mal. On a plus de 80 % de patients sous traitement qui ont une charge virale en-dessous de 50 copies, donc on a atteint un objectif relativement correct pour 80 % des patients, par contre on n'a que 40 % des sujets qui ont plus de 500 TD4, alors que l'objectif du bouquin, vous allez voir, c'est d'obtenir une charge virale inférieure à 50 copies au long terme, de la maintenir à moins de 50 copies, et surtout d'obtenir un taux de CD4 supérieur à 500. Donc pour le moment, on a donné un objectif qu'on n'arrive pas vraiment à atteindre. Pourquoi on ne l'atteint pas ? Parce qu'on a traité relativement tard, surtout ces dernières années. Vous verrez la courbe au-dessus, c'est la courbe précédente de ce chapitre épidémiologie, où on voit que effectivement le nombre de CD4 commence à remonter depuis 2001, 2002, mais on a sans doute été trop loin et traité trop tard, du fait bien sûr des effets secondaires. Donc on revient vers un traitement avec justification de revenir vers un traitement précoce. Maintenant, faut-il ou non avoir un traitement comme vous posez la question, avant 500 CD4 ? Personnellement je n'aimerais pas descendre en dessous de 500 CD4. Le virus atteint le système immunitaire depuis le début de l'infection, donc je crois qu'il faut faire relativement attention, même si c'est que virologique et c'est pas la vie en vrai de vivre avec des médicaments tous les jours, je l'entends bien, mais ça rejoint la notion qu'a évoqué François, c'est qu'effectivement maintenant, un certain nombre de médecins dans nos discussions nous disent : un patient qui a plus de 500 CD4, mais que l'on sait qu'il s'expose régulièrement, qu'on n'arrive pas à avoir une sexualité protégée, la mise sous traitements se discute pour un certain nombre de médecins. La mise sous traitement en primo-infection se discute aussi beaucoup, au moins pour protéger cette période très infectieuse de la primo-infection. Donc je pense qu'il y a un vrai

changement de discours des médecins, qui m'apparaît intéressant au vu de ces questions de la transmission. C'est une maladie transmissible, il faut la prendre comme telle, et une maladie infectieuse, il faut la prendre comme telle. Jusque là on avait trop médicalisé, alors qu'on a les moyens de réduire réellement cette infectiosité. Mais il y a un justificatif médical qui émerge, je crois qu'il faut le prendre en compte.

Question de la salle

Sur les questions de politique publique, etc., il y a un truc qui m'a un peu interrogée pendant toute cette réunion, c'est l'absence de discours, que ce soit médical ou biologique ou de politique publique sur les lesbiennes, et le fait que par exemple dans les schémas qui ont été montrés, « homosexuel » était utilisé pour « homme homosexuel », donc ça invisibilisait totalement la question de la transmission chez les lesbiennes qui n'a pas été traitée non plus dans les premières interventions sur les transmissions femme/femme, etc.

Christine Rouzioux

Les échanges de fluides entre séropositifs et séronégatifs. Information, François, on ne dit pas les couples sérodiscordants, il n'y a pas de discorde dans le couple. Donc c'est sérodifférents, ce n'est qu'une différence, et il faut la prendre comme telle, je tiens très fort à ça, je vois que même certains anglo-saxons commencent à le prendre. Alors les échanges de fluides entre personnes sérodifférentes ne sont pas au même niveau de risques entre femme/femme, femme/homme, homme/homme. Je pense que le modèle qu'a montré Morgane dépend des comportements sexuels. Il faut prendre en compte le fait que en plus chez les femmes, on a des fluctuations, des sécrétions de virus selon le cycle, mais de la même façon que chez les hommes, tout est proportionnel à l'état d'avancement de la maladie, aux IST, aux médicaments pris ou non, bien pris, observants, etc. Donc de la même façon il y a du virus dans la salive, il y a du virus dans les sécrétions vaginales, et les échanges de fluides sont à risque, il faut le savoir. Maintenant les risques sont sans doute bien moindres, ils sont sans doute pas bien mesurés, et pas exprimés dans les différents rapports. De toutes façons je pense que les estimations de risques sont assez difficiles à faire. Tu es d'accord François ?

François Bourdillon

Oui, je pense qu'en termes de niveau de risques, on n'est pas dans les mêmes rapports, donc ça rejoint cette question si difficile de à partir de

quand on peut prendre des risques, à partir de quand on ne les prend pas.

Christine Rouzioux

Mais les échanges de fluides ça reste quand même des fluides positifs si la personne ne prend pas de traitement.

Emmanuel Château

Justement je voulais revenir sur la question de l'évaluation du risque telle que l'a présentée M. Bourdillon tout à l'heure. Vous repreniez finalement les données suisses. On a bien vu en tout cas que dans les interventions aujourd'hui les positions étaient extrêmement divergentes sur l'interprétation que faisaient les Suisses des données disponibles. Notamment les études épidémiologiques que vous avez mentionnées, elles sont sur des durées très courtes, c'est genre quelques mois, 6 mois, 18 mois, avec très peu de couples. Donc vraiment pas beaucoup d'éléments pour aller très loin, et on n'a pas du tout de données sur les homosexuels. Je pense que ce serait vraiment bien qu'on aborde la question des homosexuels ce soir. L'autre question, c'était plus lié au fait que je m'étonnais qu'en santé publique vous n'avez pas dit que finalement on a intérêt à traiter les séropositifs le plus tôt possible ça va réduire l'infectiosité globale dans la population, et donc réduire l'épidémie. Finalement, ce serait la position santé publique la plus efficace à tenir. C'est juste parce que vous avez peur de la question éthique. Et alors question : d'un autre côté, je m'étonne qu'en revanche, vous envisagiez de le conseiller à des malades, alors même que là pour le coup, l'application statistique au niveau individuel est beaucoup plus problématique. Je me suis contaminé avec un seul rapport non protégé, or le risque de transmission du VIH est quand même potentiellement très faible, je suis bien placé pour le savoir. Je trouve que c'est assez étonnant. Et puis l'autre problème c'est que malheureusement, je trouve cette approche un peu simpliste, parce qu'elle ne prend pas du tout en considération d'autres domaines, qui sont de l'ordre des sciences sociales, des interactions, des rapports entre les gens, de ce que ça peut induire, et on sait très bien qu'évidemment, c'est pas neutre. Et ça va impliquer plein d'autres choses qu'on ne connaît pas encore et qui vont nécessiter un accompagnement si on ne veut pas que ça débouche sur des conneries avec des gens qui croient n'importe quoi ou qui s'arrangent à leur sauce avec les réalités.

François Bourdillon

Il y a plusieurs questions. D'abord est-ce qu'il faut traiter tout le monde pour réduire le risque ? Je l'ai

évoqué, ça fait partie des questions qui ont été posées, je pense que sur le principe éthique, aujourd'hui compte-tenu des recommandations de traitements, il y a un décalage vrai entre une position qui serait « on limite la transmission » et la réalité de la recommandation pour les personnes séropositives qui doivent être traitées. Après, il y a aussi une position de quelqu'un qui connaît la vie, et qui entend depuis vingt ans des patients me raconter leur vie sexuelle, et je sais très bien qu'une position trop moraliste, trop centrée sur l'utilisation du préservatif, est une position qui méconnaît tout un certain versant de la réalité sexuelle de personnes qui sont jeunes, en pleine sexualité, et qui ont des rapports. Je pense que c'est des choses qu'il faut absolument prendre en compte. Je pense qu'il y a deux choses qu'il faut avoir, c'est d'une part le discours public qui lui ne doit pas se modifier parce que c'est la problématique chacun se protège pour soi et chacun doit être informé du risque qu'il prend dans ce domaine-là. Il y a aussi une réalité réelle aujourd'hui, c'est qu'il y a un certain nombre de personnes qui prennent des risques et qui sont en situation de risque, et pour lesquelles il faut absolument être dans une logique de réduction du risque pour ces personnes-là. Et je pense que c'est très important de ne pas méconnaître ce risque-là, parce que le travail que nous présente M. Hirschel, si on le prend en miroir, au-delà de la recommandation que l'on peut faire, qui est une recommandation à des individus, nous rappelle qu'on a intérêt à renforcer l'observance, à renforcer le traitement des personnes pour qu'elles soient moins contaminantes, il nous rappelle qu'il nous faut lutter contre les IST, parce que c'est extrêmement important. Je pense qu'on a plein de choses à faire qui sont aussi de l'ordre du soin et de la prise en charge et de la prise en compte d'un certain nombre de personnes séropositives pour leur bien et dans ce domaine-là. J'ai une position ambiguë, qui probablement ne serait pas la même si j'étais dans une position Ministère de la Santé. En tant que clinicien, faut bien vous imaginer que lors d'une relation avec quelqu'un qui raconte sa vie, le discours n'est pas tout à fait le même. Entre le discours public et le discours clinicien en consultation, il y a un fossé, et il faut savoir relativiser et prendre en compte la subjectivité du risque pour un certain nombre de personnes. Il ne s'agit pas de prendre une décision pour la personne, il s'agit de donner de l'information pour que cette personne prenne ces risques en pleine connaissance de cause, et que surtout elle assume le risque qu'elle peut faire courir à autrui, parce que ça c'est quelque chose d'extrêmement important. C'est deux discours qui sont pas du tout opposés mais qui sont

complémentaires. Il y a le discours public, qui est très clair, et le discours à un l'individu, qui vise à l'informer, parce que d'une certaine manière, si on a de la connaissance, pourquoi cacherait-on cette connaissance parce qu'on est dans une logique de réduction des risques. Et donc je pense que c'est des discours intenable et qu'il faut mieux savoir en parler. Il faut mieux permettre à des personnes d'apprécier le risque qu'elles considèrent pouvoir prendre. Quelqu'un qui va dans un lieu de sexe et qui sait qu'il y a beaucoup de personnes séropositives et qui ne prend pas de préservatif, c'est quelqu'un qui prend des risques dans ce domaine-là, et ça relève des sciences sociales, ça relève d'un certain nombre de comportements mais c'est aussi aujourd'hui une réalité.

Mickaël Quiliou

Je voulais revenir sur les toxicomanes. Tout à l'heure vous l'avez évoqué. Les premiers chiffres que vous avez sortis, me semble-t-il, ce sont les chiffres de la déclaration obligatoire de séropositivité, les derniers chiffres parus, ça devait être ça. Or dedans vous parliez d'une réduction de la contamination chez les toxicomanes. On est passé aujourd'hui, je crois, à 2 % de chiffre, alors qu'avant la réduction des risques en 1996 on était à 30 % de contaminations. Et là me vient une question, c'est-à-dire qu'en 96, les pouvoirs publics, peut-être vous à cette époque-là, vous avez réagi à deux choses, c'est-à-dire à une pratique, et aussi à un produit bien précis, qui était à l'époque l'héroïne et qui se shootait, et là encore, Emmanuel a parlé tout à l'heure d'autres facteurs, et surtout pour des raisons économiques, un shoot c'est 100 % du produit dans le corps, un sniff c'est 70 %, et la fumette on en est à 40 ou 50 %. Donc je me dis, vous, aujourd'hui, avec l'évolution des prises de produits, il y a encore des shoot mais surtout de produits dérivés, en attendant que la nouvelle héroïne arrive pour l'hiver prochain, aujourd'hui il y a d'autres modes de consommation qui se font. On a eu le sniff avec la cocaïne, et maintenant on a pas mal de crack. Or une association, qui s'appelle Espoir Goutte d'Or, a produit un kit de crack, non subventionné, et c'est là où j'en arrive à une autre question, qui est celle de l'incidence de l'air sur le schéma de contamination. Je m'explique : les pipes à crack qui sont rien d'autres que des doseurs de Ricard, amène des gerçures, des soucis au niveau des lèvres. On se passe la pipe à crack comme ça, et qui dit gerçures dit saignement, qui dit saignement dit saignement qui va aller sur la pipe en question. Quelle est le risque dans ces cas-là de contamination ? Donc quelle est l'incidence de l'air, est-ce que l'air élimine complètement le virus

? Est-ce que tant que le sang n'est pas séché c'est pas le cas ?

Christine Rouzioux

C'est le risque de la survie de particules virales du sang séché. C'est un virus relativement fragile, parce que c'est un virus enveloppé. Cela dit, encore une fois il n'y a pas que l'infectiosité des particules virales, il y a l'infectiosité des cellules. Elles, c'est pareil, elles ne survivent pas si bien que ça, le sang séché, là effectivement les cellules s'abîment et se détruisent, mais à partir du moment où ça passe de bouche à bouche, ça ne sèche pas vraiment, et du coup on peut avoir de la déglutition de sang. Là encore ça va dépendre, la personne est sous traitement, pas traitée, elle est à un stade avancé de la maladie, etc., et la personne réceptrice a ou non des lésions orales, etc. Je pense que le risque est vraiment minime, c'est pas le même qu'une transmission sexuelle avec x mL de liquide séminal chargé. Ça n'a rien à voir. Le risque existe, le risque de la fellation existe, on ne peut pas le mesurer si facilement que ça, encore que, il y a un certain nombre d'études qui sont en train de faire apparaître ce risque de façon et réelle et évidente.

François Bourdillon

Il y a le risque VHC qui est beaucoup plus évident. On voit bien que la politique de réduction des risques VIH a apporté ses fruits alors que dans le VHC, il y a eu énormément de transmissions. C'est un vrai problème, parce qu'on ne peut pas se centrer uniquement sur un seul virus, on a appris qu'une politique publique même très active et très moderniste pouvait aussi comporter des effets secondaires...

Christine Rouzioux

Il y a un point qui n'a été abordé par personne, c'est la question des surcontaminations. Tout le monde sait maintenant qu'elles sont possibles, et donc les rapports non protégés entre personnes partenaires de couples séropositifs... C'est pas si simple. Je sais qu'il y a des histoires d'échange de médicaments... C'est vrai que c'est pas assez évoqué et on a quand même des exemples de risques de transmission avec des marqueurs comme la résistance, qui montre que les gens se sont surcontaminés, avec des risques d'évolution de la maladie un petit peu plus importants. C'est encore un élément virologique supplémentaire d'information qui me semble important à mettre en avant auprès des patients. L'infection ne protège pas d'une autre infection, je peux vous dire qu'en maladies infectieuses, et en virologie, c'est un concept qui nous a quand même pas mal dérangés au début. C'est une évidence, c'est une

évidence sur d'autres maladies, la diversité des virus est telle que l'immunité très spécifique ne protège que contre le virus qu'on a mais pas celui d'à côté.

Question dans la salle

Je côtoie une population qui grandit de jour en jour, des hommes qui se considèrent avec une grande réduction de risques sous le prétexte qu'ils ont été opérés de la prostate. Pourriez-vous me donner une position, et de santé publique, et de virologue ou d'immunologue, je ne connais pas d'études sur ce sujet, y en a-t-il ? Car l'éjaculation est rétrograde, voilà la question.

Christine Rouzioux

Quelles études pourraient répondre, c'est les études de Nathalie Dejuc et du groupe de Roger Legrand, qui étudient l'origine du virus dans le compartiment génital masculin, testiculaire, prostate, enfin tout le tissu génital masculin. En fait tout dépend de la quantité de CD4 qu'il y a dans ces différents tissus. Donc effectivement la part de la prostate est relativement infectée, en étude chez le singe, parce que parfois ça fait rire, mais quand je discute avec Nathalie Dejuc, elle étudie chez le singe tous les tissus puisqu'elle peut faire des biopsies relativement facilement de tous les tissus, mais par contre elle n'a aucun éjaculat chez le singe parce que c'est très très difficile à obtenir. Donc à l'inverse moi je ne connais que le virus de l'éjaculat et je ne connais pas du tout les tissus biopsiques. Mais le modèle animal singe est relativement intéressant parce qu'il est relativement proche. Tout va dépendre, pour une fois, d'atteinte prostatique, d'atteinte infectieuse et inflammatoire du compartiment génital de l'ensemble, mais c'est vrai que le tissu prostatique contient plus de lymphocytes, notamment chez le singe, que les autres tissus. Donc voilà, c'est dépendant de la quantité de lymphocytes CD4, éventuellement réservoirs, présents. Mais c'est pas pour autant qu'il n'y a pas de risques, parce que les lymphocytes proviennent des quatre tissus différents dans le sperme.

Question de la salle

En tant que personne concernée par la santé publique, je voudrais savoir comment vous envisagez une information qu'on a appris ce soir, à savoir que la fellation était contaminante ou pouvait l'être. Aujourd'hui on a du mal à faire la promotion du préservatif pour les rapports sexuels, et si on rajoute une couche supplémentaire, comment est-ce qu'en termes de santé publique on va présenter cette situation et arriver à la promouvoir pour changer les pratiques ?

François Bourdillon

Ce que j'essayais de dire, c'est qu'en termes de santé publique, aujourd'hui, on doit continuer en population générale sur la promotion des stratégies de prévention classique avec une protection qui est individuelle. Ça, il n'y a aucune raison pour que ça change. Ce qui est une autre vision que l'on peut avoir, c'est le discours qu'il peut y avoir dans le cadre de consultations médicales, par rapport à des personnes séropositives qui sont en situation de risque, d'aborder un certain nombre de questions pour être aussi dans un régime de réduction des risques. Et c'est quelque chose de très différent, parce qu'il y a d'un côté la personne qui se protège, et d'autre part, de l'autre côté une personne séropositive qui ne se protège pas, ou qui ne protège pas son partenaire avec qui il est et pour lequel il faut aborder ce type de questions. Alors soit on est dans un discours en lui disant : bien entendu c'est le préservatif qu'il faut faire, mais on peut aussi aborder un certain nombre de questions avec des couples stables, sur des questions qui sont couramment abordées sur cette question de réduction des risques, est-ce qu'on peut l'aborder ou pas. Et puis il y a la question éthique qui est posée pour quelqu'un qui est séropositif et qui va avoir des rapports non protégés dans certains lieux, qui est aussi une réalité. Et on ne peut pas méconnaître cette dimension, et le secret médical dans lequel nous sommes obligés d'aborder ces questions fait que cette question de la réduction de la transmission peut être abordée avec les personnes parce que c'est aussi la réalité des choses. Donc il y a deux choses différentes : il y a le discours public, et puis d'autre part, toute une information de réduction des risques pour des personnes qui sont en situation particulières et qui, pour une raison ou pour une autre, pour laquelle il ne faut pas apporter de jugement particulier, il n'y a pas de protection et pour lesquelles le discours doit être le renforcement à tout prix du traitement et la lutte contre les IST, ce qui est un discours complètement congruent et convergent avec la santé des individus. Ce qui ne veut pas dire « ayez des rapports sans préservatif ». Il faut que vous vous protégiez, il faut protéger autrui, l'information elle est passée, vous la connaissez tous, elle se lit dans tous les journaux. C'est cette histoire de réduction des risques, qu'Est-ce qu'on en fait ? Vous savez bien, et vous êtes les premiers à le savoir, qu'un certain nombre de personnes a pris un certain nombre de positions individuelles par rapport à cette position-là. Et en terme médical, nous soignants avons à prendre une position d'au moins en parler ouvertement avec les personnes.

Question de la salle

Concernant la réduction des risques, j'ai appris qu'une équipe de l'hôpital Necker avait utilisé le VIH auprès d'enfants qui ont des pathologies d'ordre génétique. Ils ont utilisé le VIH pour véhiculer un gène au sein des cellules. Qu'en pensez-vous du point de vue éthique ? Et quel est le risque de transmission du VIH aujourd'hui auprès de ces enfants en plus de leur pathologie génétique ? Je l'ai appris par les médias.

Christine Rouzioux

Il s'agit de thérapie génique de pathologies systématiquement mortelles, d'enfants dont l'espérance de vie est quasi-nulle. Il s'agit de virus recombinant, dont on a enlevé tous les gènes de pathogénicité, et risques d'évolution et de destruction du système immunitaire, puisque par définition c'est des enfants qui ont déjà un déficit immunitaire. Alors la question éthique est celle d'utiliser un antivirus même extrêmement modifié pour faire de la thérapie génique. C'est vrai, c'est une question que je me suis posée, c'est le labo d'à côté et c'est vrai que je n'ai pas réussi à en discuter fermement avec eux. Mais c'est vrai qu'en même temps tous les gènes d'activation et de pathogénicité ont été enlevés du virus. On utilise le virus VIH comme un vecteur, c'est vraiment des virus totalement modifiés. Ces virus vecteurs sont là uniquement pour ramener des nouveaux gènes dans l'organisme, c'est pas une démarche du tout vaccinale. On ne peut pas utiliser ce type de vecteurs pour faire un vaccin. Je comprends la question : si on peut le rendre inoffensif pour des enfants pour de la thérapie génique, pourquoi ne le rend-on pas inoffensif pour des adultes qui seraient exposés ? C'est une très bonne question. On sait que l'immunité induite, que le virus soit atténué ou qu'il soit virulent, l'immunité induite n'est pas protectrice. C'est tout le problème de la vaccination, c'est qu'on n'a pas induit une immunité protectrice, la preuve c'est que les surcontaminations existent, et continuent à exister puisqu'il y a des gens qui continuent à s'exposer. Ce sont tous les travaux des études vaccinales qui ont permis d'utiliser éventuellement de tels vecteurs, mais ces travaux ont totalement échoué pour ce qui concerne le développement de vaccins atténués. L'immunité ne s'est pas trouvée pour autant protectrice. Et c'est au moins un élément important pour ces enfants en thérapie génique puisque du coup comme ils n'ont pas développé trop d'immunité contre ce vecteur, ils n'ont pas détruit le vecteur qui leur apporte le gène. Alors que pour les adénovirus utilisés précédemment, ils avaient très rapidement développé une immunité anti-

adénovirus, ce qui fait que le vecteur qui apportait les nouveaux gènes a été rapidement éliminé et la thérapie génique avait échoué.

Emmanuel Château

Pour revenir sur la notion de niveaux de risques par rapport aux études épidémiologiques, dans la plupart en fait, il y a plusieurs choses, je me rends compte, qu'on n'a pas mentionné. D'une part ces études ont pour la plupart eu lieu dans des pays où une grande partie de la population était circoncise voire presque la totalité, donc on sait que ça réduit de 40 % le risque, ce qui fait qu'évidemment ces données-là il faut les prendre avec pas mal de pincettes, quand on sait qu'en plus quand on regarde les études en détail, dans la plupart des cas, plus de la moitié des pénétrations étaient protégées systématiquement. Donc évidemment on n'est encore pas sur le niveau de nombre de cas qui pourrait être celui de la réalité d'un couple stable par exemple, tel que le propose Hirschel. Du coup je me demandais si en partie, finalement, le débat ne pouvait pas se rapporter sur des questions qui seraient par exemple des cas particulier. Je pense notamment à des couples qui voudraient avoir des enfants, c'est d'ailleurs de là qu'est partie un peu la question, notamment pour la conception naturelle d'un enfant, c'est-à-dire en programmant la prise de risque qui pourrait permettre de faire un enfant sachant que ça augmente la fertilité et tout ça et que c'est peut-être plus cool que de le faire avec des éprouvettes. Effectivement là on est sur un rapport sexuel, ou trois ou quatre tentatives qui seraient bien ciblées. Vernazza notamment a présenté un papier à Madrid avec un traitement prophylactique pré-exposition pour éventuellement encadrer encore ce risque, comme quoi il est quand même un peu ambigu dans ses propos, sinon il n'aurait pas mis ça dans son étude. Il y aurait ça, il y aurait peut-être aussi la question de la fellation où on sait que le risque est peut-être pas majeur, mais ce serait peut-être un élément intéressant pour des couples sérodifférents, notamment d'avoir cette idée en tête qui permet un peu de rassurer les fellations non-protégées qui sont beaucoup plus fréquentes que les pénétrations anales non protégées dans les couples. Donc est-ce qu'on ne devrait pas plutôt aller vers là d'abord, ou on est sur des questions qui ne remettent pas complètement en danger les personnes sur la base de connaissances qu'on n'a pas encore en fait.

Christine Rouzioux

Dans le groupe qui s'occupe du chapitre sur la procréation médicalement assistée, pour le nouveau rapport d'experts, on a pas mal discuté

cette question puisqu'effectivement un ou deux cliniciens étaient effectivement prêts à suivre Vernazza, à dire : on pourrait vraiment maintenant, avec la trithérapie qui réduit la charge virale dans le liquide séminal etc., proposer d'avoir des rapports non-protégés au moment de la fertilité féminine la plus élevée dans le cycle, afin d'obtenir des grossesses de façon naturelle. Notre position en France, c'est qu'on a monté tout le système pour les gens pour avoir des enfants et faciliter ce désir d'enfant. Beaucoup de couples nous disent qu'ils sont pas du tout prêts à avoir ce rapport non-protégé, beaucoup de couples nous disent qu'ils ont besoin de ce cadre médical. Donc je pense qu'il faut respecter le désir des différents couples et effectivement en parler. Par contre, et là c'est vraiment le dialogue du médecin face au couple, par contre moi virologue, je refuse catégoriquement et définitivement d'effectuer des mesures de charge virale dans le sperme deux ou trois jours avant pour donner l'aval sur un rapport non-protégé. Je suis biologiste, j'ai une responsabilité éthique et déontologique, je ne suis absolument pas là pour valider de tels actes, en aucun cas je ne le ferai. Mais la question se pose pour d'autres biologistes, je pense qu'en France on s'est beaucoup battu les uns et les autres et vous vous êtes battu avec nous pour qu'on ait les moyens de faire ces PMA, M. Vernazza ne nous a pas beaucoup aidé, et tout ce qu'on a publié, tout ce qu'on a trouvé, tous les résultats qui ont été obtenus nous permettent de répondre en partie aux questions et nous permettent d'apporter une grande sécurité à un certain nombre de couples. Est-ce que progressivement les choses vont évoluer ?

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

► internet

www.actupparis.org

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actup.org/>**

► pif, page des idées folles

La **pif** est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

► les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)

► avec le soutien de ensemble contre le sida