



VIH : l'année 2014 en revue

Rev Med Suisse 2015; 11: 148-52

D. Sculier
A. Calmy

Dr Delphine Sculier
Pr Alexandra Calmy
Service des maladies infectieuses
HUG, 1211 Genève 14
delphine.sculier@hcuge.ch
alexandra.calmy@hcuge.ch

What's new in HIV in 2014?

The latest UNAIDS GAP report suggests the end of the HIV/AIDS epidemic by 2030 based on the progress in the fight against the disease during recent years. While the number of new infections and deaths related to HIV has decreased globally, more than half of people living with HIV do not know that they are infected with the virus. HIV testing and early initiation of antiretroviral therapy are both crucial elements in transmission prevention. Many treatment regimens are now available with new fixed dose combinations and new drugs that are better tolerated and with fewer drug interactions. A world without HIV will be possible only with an effective vaccine and cure – these are still hypothetical – and will require removal of societal, economical and political barriers.

Le dernier rapport de l'ONUSIDA sur les progrès réalisés dans la lutte contre le VIH suggère que la pandémie du VIH/sida pourrait prendre fin en 2030. Si le nombre des nouvelles infections et des décès diminue dans le monde, plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH ne connaissent pas leur séropositivité. Le dépistage est crucial pour contrôler la transmission du virus, tout comme l'initiation précoce du traitement antirétroviral. Le choix des lignes de traitement se multiplie avec de nouvelles combinaisons à dose fixe et de nouvelles molécules mieux tolérées, ayant moins de potentiel d'interactions médicamenteuses. La réalité d'un monde sans VIH passe par un vaccin efficace, par la possibilité d'une guérison – ces derniers étant encore hypothétiques – mais aussi par l'abolition d'obstacles sociétaux, économiques et politiques.

LA FIN DE LA PANDÉMIE DU SIDA DANS QUINZE ANS?

L'année 2014 restera marquée par la tragédie du vol MH17, qui a coûté la vie à six délégués en route vers la 20^e conférence internationale sur le VIH/sida, à Melbourne. Parmi les 298 victimes se trouvaient le Pr Joep Lange, ancien président de la Société internationale contre le sida (figure 1), et Glenn Thomas, membre de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et ancien collègue.

Publié à la veille de cette conférence, le rapport 2013 de l'ONUSIDA a révélé les progrès considérables réalisés dans la lutte contre le VIH/sida, laissant même entrevoir la fin de la pandémie d'ici quinze ans.¹ Le nombre de décès liés au sida a diminué de 35% par rapport au pic de mortalité enregistré en 2005 et de 11,8% par rapport à 2012, la plus forte baisse enregistrée sur un an depuis le début du recensement de ces chiffres. Le nombre de nouvelles infections a également baissé de 38% depuis 2001. Toutefois, les nouvelles infections progressent encore en Europe occidentale et centrale, ainsi qu'en Amérique du Nord (+8%), en Afrique du Nord et au Moyen-Orient (+7%), et en Europe orientale et Asie centrale (+5%) (figure 2).

Dans son allocution à Melbourne, le directeur de l'ONUSIDA, Michel Sidibé, a appelé à mettre un terme à la pandémie d'ici 2030. «Ma vision pour en finir avec le sida est la suivante : le dépistage et la trithérapie sont accessibles pour tous et partout ; chaque personne séropositive bénéficie d'un traitement efficace rendant la charge virale indétectable ; personne ne meurt du VIH ou d'une maladie liée au sida et aucun enfant ne naît séropositif ; toute personne infectée par le VIH vit en dignité, protégée par des lois, est libre de tout mouvement et peut résider là où elle le désire. Cette vision était également celle de mon ami et mentor Joep Lange, et elle sera mienne jusqu'à ce qu'elle devienne une réalité».

QUELS SONT LES MOYENS POUR QUE CET ESPOIR DEVIENNE RÉALITÉ?

Le diagnostic précoce de l'infection VIH

Plus de 50% des personnes vivant aujourd'hui avec le VIH dans le monde ne connaissent pas leur séropositivité.¹ En Suisse, la majorité des patients porteurs



Figure 1. Hommage à Joe L. Hoopes lors de la 20^e conférence internationale sur le sida à Melbourne, juillet 2014

(Crédit: L. Highleyman, NAM/Aidsmap, 2014).



Figure 2. Estimations de l'ONUSIDA sur les nouvelles infections VIH chez les adultes et enfants à travers le monde en 2013

(Crédit: UNAIDS/ONUSIDA, 2014).

du VIH se présentent dans un service de soins avec un taux de lymphocytes T-CD4 < 500 cellules/mm³ ou à un stade très tardif, à l'occasion d'une maladie classant sida.² Connaître son statut VIH est pourtant une condition nécessaire pour débiter précocement le traitement antirétroviral (trithérapie). Les stratégies de dépistage sont diverses: des tests capillaires rapides, anonymes ou non, sont proposés le plus souvent dans des structures d'urgence ou des lieux dédiés à la prévention. L'autotest (un test fait par l'individu à domicile, commandé par exemple sur un site internet officiel) est aussi très apprécié par les utilisateurs pour sa commodité, sa confidentialité et l'obtention immédiate des résultats.³ Sa sensibilité est de 92,9% lorsque le test est réalisé par le patient, un résultat un peu inférieur à celui des tests capillaires les plus courants. L'OMS et l'ONUSIDA soutiennent cette stratégie de dépistage tout en reconnaissant le manque actuel de données scientifiques, notamment sur l'accès aux soins après un autotest positif.⁴ L'autotest, pas plus d'ailleurs que le dépistage gratuit, ne sont d'actualité en Suisse, l'Office fédéral de la santé publique préférant miser sur d'autres modalités de prévention.⁵ Pourtant, la dernière campagne de prévention «LOVE

LIFE – ne regrette rien» a suscité la controverse parmi plusieurs associations de citoyens par ses affiches «hautement sexualisées» (figure 3).⁶

L'initiation précoce et universelle du traitement antirétroviral

L'initiation précoce d'un traitement antirétroviral (< 500 lymphocytes T-CD4) a prouvé son efficacité en matière de réduction de transmission chez les couples séro-discordants.⁷ Le bénéfice de cette stratégie d'initiation précoce du traitement se traduit également en termes de mortalité et morbidité, liées ou non au sida, chez les patients.⁸ Depuis 2013, l'OMS recommande de traiter précocement les personnes vivant avec le VIH, dès que le taux de lymphocytes T-CD4 descend sous 500 cellules/mm³.⁹ Les dernières recommandations américaines et françaises préconisent, elles, un traitement antirétroviral pour tout adulte infecté qui se sent prêt et souhaite débiter une trithérapie.^{10,11}

QUELLES NOUVEAUTÉS SUR LE PLAN THÉRAPEUTIQUE?

La trithérapie accessible et efficace pour tous, comme le souhaitent les agences onusiennes, passe par l'utilisation de traitements simples, hautement actifs, bien tolérés et avec peu d'interactions médicamenteuses potentielles. Le choix de l'OMS pour la première ligne de traitement se porte sur le ténofovir (TDF), l'emtricitabine (FTC) et l'éfavirenz (EFV), de préférence en combinaison à dose fixe (connu en Suisse sous le nom d'Atripla).

Dans les pays industrialisés, plusieurs premières lignes de traitement sont possibles et se décident de façon individuelle, en privilégiant des combinaisons ayant peu d'effets indésirables, compatibles avec d'éventuelles comédications. A l'Atripla s'ajoutent désormais d'autres coformulations en une seule prise quotidienne comme l'Eviplera, une combinaison de TDF, FTC et rilpivirine (RPV), et le Stribild, composé de TDF, FTC et elvitégravir (ETG) boosté par du cobicistat (tableau 1). Les inhibiteurs de protéase persistent bien sûr dans l'arsenal thérapeutique, même si cette classe de médicaments n'existe pas encore en coformulation.

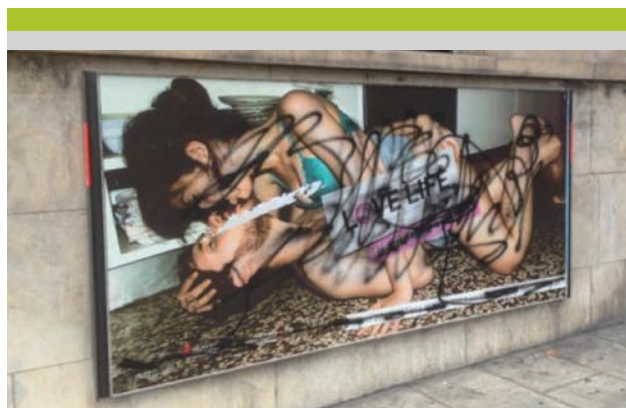


Figure 3. Campagne d'affichage controversée pour la prévention du sida en 2014

(Crédit: A. Calmy, 2014).



Tableau 1. Thérapies antirétrovirales de première ligne et leurs coûts annuels en 2014

Troisième agent	Combinaisons	Combinaison à dose fixe	Prix/an*
NNRTIs	EFV/TDF/FTC	+	15 121.–
	RPV/TDF/FTC	+	14 441.–
PIs	ATV/r + TDF/FTC	–	19 769.–
	DRV/r + TDF/FTC	–	19 910.–
INIs	RAL + TDF/FTC	–	21 114.–
	ETG/cobicistat + TDF/FTC	+	21 860.–
	DTG+ ABC/3TC	–	17 579.–
	DTG + TDF/FTC	–	20 647.–

NNRTIs: inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse; PIs: inhibiteurs de la protéase; INIs: inhibiteurs de l'intégrase; EFV: éfavirenz; TDF: ténofovir; FTC: emtricitabine; RPV: rilpivirine; ATV/r: atazanavir boosté par ritonavir; DRV/r: darunavir boosté par ritonavir; RAL: raltégravir; ETG: elvitégravir; DTG: dolutégravir; ABC: abacavir; 3TC: lamivudine. * Prix par an en francs suisses au 28.11.2014.

La rilpivirine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, est aussi efficace que l'EFV chez les patients n'ayant jamais reçu de trithérapie, pour autant que la charge virale soit < 100 000 copies/ml.¹² L'elvitégravir appartient à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et est actuellement commercialisé en coformulation avec le TDF, le FTC et le cobicistat. Ce dernier est un nouveau booster qui remplace le ritonavir dans cette indication, et un inhibiteur puissant du CYP3A4, quoique plus spécifique du 3A4, interagissant aussi avec de nombreuses molécules.

Dernier arrivé sur le marché suisse des antirétroviraux, le dolutégravir (DTG), sous le nom commercial de Tivicay, est également un inhibiteur de l'intégrase, qui s'administre à la dose de 50 mg une fois par jour sans nécessiter de booster pharmacocinétique. Le DTG est le premier antirétroviral à surpasser l'éfavirenz en termes d'efficacité, avec 71% des patients jamais traités auparavant atteignant une charge virale < 50 copies/ml à 144 semaines de DTG + abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) comparés à 63% des participants sous EFV-TDF/FTC.¹³ Le DTG est aussi supérieur au darunavir boosté (DRV/r), avec 90% des patients sous DTG et 83% des patients sous DRV/r atteignant une charge virale < 50 copies/ml à 48 semaines.¹⁴ La mise sur le marché de la coformulation DTG/ABC/3TC en comprimé unique a été approuvée par l'Agence européenne des médicaments le 22 août 2014.

Le ténofovir alafénamide (TAF) est un autre composé en cours de développement, notamment pour la coformulation.¹⁵ Le TAF est le précurseur du TDF et semble moins toxique pour la fonction rénale et la densité osseuse en comparaison au TDF, la molécule la plus utilisée actuellement.

Enfin, de nouvelles molécules à longue durée d'action sont en cours d'investigation. C'est le cas du GSK744 et du TMC278, sous forme injectable intramusculaire, en étude de phase IIB comme traitement de maintien à intervalle soit mensuel, soit toutes les huit semaines (NCT02120352).

DES COMORBIDITÉS DE PLUS EN PLUS FRÉQUENTES

Exemple des troubles osseux et de la co-infection par le virus de l'hépatite C

Le vieillissement des personnes porteuses du VIH rend plus probable la présence concomitante de comorbidités; une étude italienne a montré qu'au-delà de 60 ans, plus de 80% des patients souffraient de trois comorbidités ou plus.¹⁶ Au Groupe Lipo et métabolisme, consultation multidisciplinaire tenue aux Hôpitaux universitaires de Genève,¹⁷ dyslipidémie, obésité, intolérance glucidique, troubles osseux sont très fréquents, atteignant, dans cette population certes sélectionnée, 35% par exemple pour la dyslipidémie.¹⁸

Les hommes séropositifs âgés de 60 à 70 ans et sous trithérapie stable présentent des altérations de la microstructure osseuse trabéculaire et corticale plus sévères qu'un groupe contrôle séronégatif d'âge équivalent, et ce même en l'absence d'ostéoporose.¹⁹ La prévention des fractures devient dès lors essentielle chez nos patients séropositifs vieillissant. Les suppléments de calcium et vitamine D à hautes doses lors de la première année sous TDF/FTC/EFV ont montré une réduction de la perte minérale osseuse au niveau du col fémoral.²⁰

Les maladies hépatiques, dont la co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC), sont une cause très fréquente de mortalité, avant les maladies cardiovasculaires.^{21,22} L'année 2014 a vu arriver de nouveaux antiviraux à action directe contre le VHC, ouvrant la voie à des schémas de traitement sans interféron.²³ Parmi ces molécules, le sofosbuvir, un analogue nucléotidique commercialisé en Suisse sous le nom de Sovaldi, dont l'association avec la ribavirine a été testée chez les patients co-infectés VIH/VHC pour une durée de 12 ou 24 semaines en fonction du génotype et des antécédents de traitement VHC. Le taux de réponses virologiques soutenues à douze semaines était identique à celui observé chez les patients mono-infectés par le VHC (84 à 89% pour 12 à 24 semaines de traitement respectivement), avec une bonne tolérance et surtout le maintien du contrôle virologique du VIH.²⁴ Si la guérison du VHC devient une réalité proche, son coût important – CHF 19 209.– par mois pour le sofosbuvir seul – est un frein majeur à son utilisation dans les pays à faible et moyen revenus.

GUÉRISON DU VIH

La guérison du VIH quant à elle, est-elle envisageable en 2014? Un seul cas de guérison a été prouvé à ce jour, celui du fameux «patient de Berlin», Timothy Brown.²⁵ Le cas très médiatique également du bébé du Mississippi, que l'on pensait guéri après une trithérapie très précoce mais «redevenu» VIH positif, suggère que la formation des réservoirs de cellules infectées par l'ADN proviral du VIH après exposition est extrêmement précoce. Ceci est corroboré par une étude chez le singe, montrant un rebond de charge virale à l'arrêt d'une trithérapie commencée au troisième jour postexposition alors que l'ADN proviral était introuvable dans les lymphocytes T-CD4 mais détecté au niveau de la muqueuse intestinale et des ganglions lymphatiques.²⁶ L'initiation précoce des antirétroviraux avant la formation des réservoirs semble dès lors une stratégie

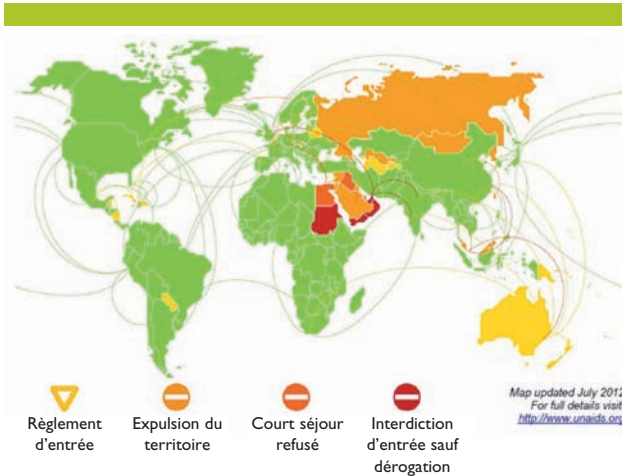


Figure 4. Restrictions d'entrée, de séjour et de résidence pour les personnes porteuses du VIH en 2012
(Crédit : UNAIDS/ONUSIDA, 2012).

de leurs mouvements? En Suisse, l'aptitude au travail des patients séropositifs à un an de traitement s'est considérablement améliorée de 1998 à 2012, passant de 27,5 à 44,2% respectivement.²⁹ Par contre, la proportion de patients ayant leur travail comme source principale de revenus a très peu augmenté sur cette même période, suggérant la persistance de nombreuses barrières à l'emploi. La libre circulation totale des personnes séropositives reste aussi utopique: 40 pays dans le monde continuent de restreindre, voire d'interdire l'entrée des personnes vivant avec le VIH (figure 4). La conférence de Melbourne a mis l'accent sur les droits des personnes et appelle, dans sa déclaration, à dénoncer les discriminations et législations répressives envers les personnes séropositives. Il reste encore du chemin à parcourir pour un monde sans VIH en 2030. ■

aux chances de succès improbables; par contre, le traitement précoce pourrait permettre de diminuer la taille du réservoir et ainsi faciliter la guérison dans les stratégies futures d'éradication.²⁷

L'élimination du virus des lymphocytes T-CD4 réservoirs pourrait constituer une option thérapeutique avec un objectif de guérison. L'idée est d'activer la transcription du virus contenu de manière latente dans les cellules infectées, puis de l'éliminer. Les candidats actuels incluent les inhibiteurs de l'histone déacétylase, traditionnellement utilisés en psychiatrie ou plus récemment en oncologie, et l'immunothérapie à médiation cellulaire en sus de la thérapie vaccinale.²⁸ Enfin, la thérapie génique est explorée afin de rendre les cellules résistantes au VIH en éliminant par exemple le récepteur CCR5, principal récepteur d'entrée du virus.²⁸

AU-DELÀ DES AVANCÉES SCIENTIFIQUES

En référence à la vision de Michel Sidibé, les personnes vivant avec le VIH sont-elles vraiment protégées et libres

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Détecter une primo-infection VIH, proposer un dépistage VIH en pratique médicale générale sont des éléments-clés d'un diagnostic précoce de l'infection VIH. Les bénéfices d'une détection précoce sont autant individuels par une prise en charge médicale appropriée qu'en termes de santé publique par une réduction de la transmission de l'infection
- Le traitement antirétroviral peut être proposé chez tout patient séropositif pour le VIH, pour autant que le patient le souhaite et se sente prêt à débiter une trithérapie
- Le choix du traitement antirétroviral initial se décide de façon individuelle, en privilégiant les combinaisons simples, ayant peu d'effets indésirables, compatibles avec d'éventuelles comédications et permettant de maximiser l'adhérence

Bibliographie

- 1 UNAIDS. The Gap Report. Geneva, Switzerland, 2014.
- 2 Buetikofer S, Wandeler G, Kouyou R, Weber R, Ledergerber B. Prevalence and risk factors of late presentation for HIV diagnosis and care in a tertiary referral centre in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13961.
- 3 Pant Pai N, Sharma J, Shivkumar S, et al. Supervised and unsupervised self-testing for HIV in high- and low-risk populations: A systematic review. *PLoS Med* 2013;10:e1001414.
- 4 Pebody R. What needs to be done to make HIV self-testing a reality? *Aidsmap*. 28 July 2014.
- 5 Staub R. Et le test VIH revient sur le tapis... *Swiss Aids News*, 2 juillet 2014.
- 6 Sitôt placardées, les affiches Love Life choquent déjà. *Tribune de Genève*, 28 juillet 2014.
- 7 Cohen MS, Smith MK, Muessig KE, et al. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: Where do we go from here? *Lancet* 2013;382:1515-24.
- 8 Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: Results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:281-90.
- 9 WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Geneva, Switzerland World Health Organization, 2013.
- 10 * Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014;312:410-25.
- 11 Ministère des affaires sociales et de la santé, éd. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris, France, 2013.
- 12 Cohen C, Wohl D, Arriaga JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014;28:989-97.
- 13 Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, et al. Dolutegravir + abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment naive HIV subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467). In: Inter-science conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington, DC, 2014.
- 14 Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31.
- 15 Sax PE, Zolopa A, Brar I, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: A randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:52-8.
- 16 Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53:1120-6.



- 17** Groupe Lipo et métabolisme: consultation pour une prise en charge pluridisciplinaire des personnes porteuses du VIH. Hôpitaux universitaires de Genève, 2013. (Accessed 07/09/2014, at www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/lipo_fr_0313.pdf).
- 18** Sculier D, Toutous-Trellu L, Verolet C, et al. Lipohypertrophy and metabolic disorders in HIV patients on antiretroviral therapy: A systematic multidisciplinary clinical approach. In: HIV drug therapy Glasgow, United Kingdom, 2014.
- 19** Biver E, Calmy A, Delhumeau C, et al. Microstructural alterations of trabecular and cortical bone in long-term HIV infected elderly men on successful antiretroviral therapy. *AIDS* 2014;28:2417-27.
- 20** Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. High-dose vitamin D and calcium attenuates bone loss with ART initiation: Results from ACTG A5280 (CROI abstract I33). In special issue: Abstracts from the 2014 conference on retroviruses and opportunistic infections. *Top Antivir Med* 2014;22.
- 21** Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14:195-207.
- 22** * Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384:241-8.
- 23** Chtioui H, Buclin T, Moradpour D. Nouveaux traitements de l'hépatite C: aspects pharmacologiques et potentiel d'interaction. *Rev Med Suisse* 2014;10:1600-6.
- 24** Molina JM, Orkin C, Iser DM, et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1, 2, 3 and 4 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-2). In: 20th International AIDS Conference. Melbourne, Australia, 2014.
- 25** Hutter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:692-8.
- 26** Whitney JB, Hill AL, Sanisetty S, et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature* 2014;512:74-7.
- 27** * Deng K, Siliciano RF. HIV: Early treatment may not be early enough. *Nature* 2014;512:35-6.
- 28** Lewin SR, Deeks SG, Barre-Sinoussi F. Towards a cure for HIV – are we making progress? *Lancet* 2014;384:209-11.
- 29** Elzi L, Patzen A, Conen A, et al. Ability to work of HIV-infected individuals after starting cART: The Swiss HIV cohort study. In: European AIDS Clinical Society Brussels, Belgium, 2013.

* à lire

** à lire absolument