



Centre de collaboration nationale  
des maladies infectieuses

National Collaborating Centre  
for Infectious Diseases

MAI 2008

# examen des preuves

## L'intégration de la prévention du VIH aux soins : Le traitement antirétroviral dans la prévention

### Le traitement antirétroviral et la prévention du VIH

La transmission du VIH dépend de l'infectiosité (la capacité d'infecter d'autres personnes), de la susceptibilité et du risque d'exposition. Chacun de ces facteurs peut être visé par une stratégie de prévention (1-3). Le traitement antirétroviral (TAR) peut réduire l'infectiosité et la susceptibilité relativement à ce virus. La prophylaxie préexposition et post-exposition peut réduire la capacité du virus à établir une infection continue sans tenir compte de l'exposition, ce qui, en revanche, réduit la susceptibilité d'une personne. Le présent exposé se concentrera sur le rôle du TAR, notamment le traitement antirétroviral hautement

*Le présent examen des preuves s'inscrit dans une série sur la prévention et le contrôle du VIH et est organisé par le Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. Il a pour objectif de renseigner les praticiens de la santé publique et les travailleurs communautaires tout en orientant leur pratique.*

actif (HAART), dans la réduction de l'infectiosité et de la transmission sexuelle chez les personnes qui reçoivent des soins cliniques.

### La charge virale a-t-elle un effet sur la transmission du VIH?

Le lien entre une charge virale élevée et la transmission du VIH a d'abord été noté dans la transmission verticale (de la mère à l'enfant) (3). En 2000, Quinn et collègues (4) ont trouvé un rapport direct entre une charge virale plus élevée et un taux de transmission sexuelle plus élevé. Parmi les 415 couples sérodiscordants et hétérosexuels recrutés des régions rurales de l'Ouganda et qui ont été suivis pendant

## Points saillants

- Le TAR peut avoir un effet efficace dans la réduction de la transmission sexuelle du VIH aux partenaires en réduisant énormément la charge virale sanguine aussi bien que les sécrétions génitales et rectales.
- L'élargissement du traitement HAART n'est pas recommandé et on doit s'en tenir aux recommandations actuelles, exception faite des projets de recherche, mais les études bien conçues et axées sur la population doivent être menées.
- Le dépistage précoce d'une infection à VIH au moyen de tests fréquents est nécessaire pour assurer un diagnostic avant que les personnes ne manifestent une infection à VIH ou le sida avancé. La réduction des obstacles d'accès au traitement et le fait de s'assurer que les personnes soient suivies est essentielle à la modification des risques de transmission et les fournisseurs de soins de santé ont un rôle important à jouer dans ces deux domaines.

une période moyenne de 30 mois, le taux de transmission général aux partenaires non infectés était de 11,8 par 100 années-personnes. Le taux de transmission d'un homme infecté à un partenaire féminin (de 228 couples, le partenaire masculin a été diagnostiqué pour le VIH avant intervention) n'a pas été sensiblement différent que le taux de transmission d'une femme à un partenaire masculin séronégatif. Dans cette étude, la transmission n'a pas eu lieu si la charge virale du partenaire infecté était de moins de 1500 copies/mL. Le risque de transmission a augmenté de 12 fois allant de 2,2 par 100 années-personnes à 23 par 100 années-personnes lorsque la concentration du plasma avait augmenté de 3500 copies/mL à plus de 150 000 copies/mL. Dans cette étude rétrospective, qui a eu lieu avant que le traitement HAART soit largement disponible au sein de l'Ouganda, un des participants suivait le TAR.

En Thaïlande, 493 couples hétérosexuels dont un membre était un homme séropositif ont été suivis pendant un an. Les 16 hommes séropositifs qui suivaient le HAART et qui avaient une charge virale de moins de 1094 copies/mL avant intervention n'ont causé aucune transmission. On associait une charge virale plus élevée avant intervention à des taux d'infection plus importants chez les partenaires féminins et lorsque la charge virale excédait 500 000 copies/mL, trois des cinq partenaires non infectés ont fait une séroconversion (5).

**Le TAR a fait preuve d'efficacité dans la réduction de la charge virale et pourrait contribuer à la prévention du VIH en réduisant la quantité de virus présente dans les sécrétions génitales et rectales (l'élimination du virus).**

### **Le traitement antirétroviral réduit-il la charge virale des sécrétions génitales et rectales?**

Le TAR a fait preuve d'efficacité dans la réduction de la charge virale (6–8) et pourrait contribuer à la prévention du VIH en réduisant la quantité de virus présente dans les sécrétions génitales et rectales (l'élimination du virus) (1,6,9). Bien que les niveaux de virus dans les sécrétions génitales diminuent habituellement à des niveaux inférieurs au taux sanguin d'(2,10–12). On trouve une quantité de virus dans le sperme de presque 4 % chez les hommes qui ont une charge virale indétectable, tandis que l'élimination du virus par voie génitale a lieu par intervalles dans les sécrétions cervico-vaginales d'un maximum d'un tiers des femmes qui ont des niveaux sanguins indétectables (6,11–13). La quantité de virus dans les sécrétions génitales peut également être affectée par d'autres facteurs tels que la présence d'infections transmises sexuellement (ITS) ou d'infection à VIH grave. Il se peut que la quantité de virus soit augmentée dans le tractus génital féminin par le cycle menstruel, les grossesses et l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais cette question doit faire l'objet d'autres études surtout dans le contexte du HAART moderne (3,5). Ceci fait qu'il soit impossible de faire des prévisions avec un niveau de précision exacte de la charge virale des sécrétions génitales de qui que ce soit (1).

L'absorption des antirétroviraux par le tractus génital féminin et par les sécrétions joue aussi un rôle important dans l'élimination du virus. La pharmacocinétique génitale du TAR varie d'une personne à l'autre et d'un sexe à l'autre, et elle contribue au taux variable de l'élimination génitale du

VIH (1,10). Par exemple, les concentrations des inhibiteurs de protéase (IP) dans le tractus génital masculin et féminin sont de moins de 10 % et de 50 % de la quantité plasmique respectivement (1). Une étude récente menée par Neely et collègues (14) faisant intervenir 290 femmes a trouvé que l'élimination du virus par voie génitale augmente avec l'utilisation de drogues illicites et des régimes d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) contrairement aux régimes à base d'IP (RC, IC : 2.24, de 1.13 à 4.45). On a observé l'élimination du virus chez 13 % des femmes suivant un traitement d'IP comparativement à 19 % des femmes recevant un traitement INNTI.

### **Le traitement antirétroviral pourrait-il réduire le risque de transmission sexuelle du VIH?**

Les conclusions des études sur les couples sérodiscordants appuient l'utilisation du traitement antirétroviral pour réduire la transmission sexuelle malgré le fait que les preuves concrètes soient limitées pour ce qui est de l'efficacité du TAR dans la réduction de la transmission du VIH.

Une étude italienne de 463 couples (15), qui a été menée avant l'utilisation généralisée du HAART, a trouvé une réduction de 50 % dans la transmission du VIH chez les hommes séropositifs qui recevaient un traitement de zidovudine. Une étude plus récente de l'Ouganda a conclu qu'on associait une diminution de 98 % de la transmission au traitement HAART, mais seule la moitié des participants de l'échantillon ont été suivis pour une période de six mois (16). Castilla et collègues (8) ont mené une étude faisant intervenir 393 couples sérodiscordants en Espagne et ont comparé l'incidence du VIH chez les partenaires non infectés au cours de la période précédant le traitement HAART (de 1991 à 1995), tôt dans le traitement HAART (de 1996 à 1998) et vers la fin du traitement HAART (de 1999 à 2003). Le taux d'incidence a diminué allant de 10,3 % pendant la période précédant le traitement HAART à 1,9 % vers la fin du traitement HAART. Aucune transmission n'a eu lieu là où le partenaire infecté recevait le traitement HAART. Une réduction de 86 % de la transmission du VIH a été indépendamment associée au traitement HAART.

Une étude des cohortes d'hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes (HRSH) à San Francisco (17) attribuait une diminution de 60 % de l'infécondité à l'introduction du traitement HAART. Une analyse des données du programme de surveillance national du VIH au Taïwan a attribué une réduction de 53 % des cas de VIH prévus au traitement HAART (18). Montaner et collègues (7) ont annoncé des résultats semblables en Colombie-Britannique au Canada. Ils ont estimé que l'utilisation du traitement HAART avait empêché 400 nouvelles infections au cours de 2005 et que le traitement avait joué un rôle déterminant dans la réduction de 50 % de l'incidence du VIH entre 1995 et 1998.

Deux études écologiques menées auprès des HRSH n'ont pas donné les mêmes résultats sur la réduction de l'incidence du VIH. À San Francisco, aucune diminution de l'incidence du VIH n'a été signalée par les tests anonymes de dépistage du VIH malgré l'utilisation généralisée du traitement HAART (19). L'incidence du VIH des HRSH qui reçoivent des soins de cliniques d'infections transmises sexuellement (ITS) à Amsterdam a augmentée de 1991 à 2001 (20). Comme l'ont noté Cohen et collègues, les taux d'ITS de ces deux populations étaient élevés, ce qui indique que le comportement à risque se poursuit et qu'il augmente (1). De façon semblable, Porco et collègues ont trouvé une augmentation des activités sexuelles non protégées à San Francisco et dans d'autres villes américaines après l'introduction du traitement HAART (17).

Une des limites des études d'observation se trouve dans les effets variés du traitement HAART et dans les changements de comportement, tandis que les études écologiques ne réussissent pas à faire le lien entre les patients qui reçoivent un traitement et le taux de prévalence d'ensemble (1). En réponse à un manque de données d'études contrôlées, le réseau

d'études de prévention du U.S. National Institute of Health a accordé un financement aux essais contrôlés et randomisés (ECR) que feront intervenir 1750 couples sérodiscordants dont un membre séropositif reçoit des traitements HAART sur une période de cinq ans.

### **Quels sont les défis présentés par l'utilisation du traitement antirétroviral en matière de prévention?**

L'efficacité du traitement HAART dans la prévention d'une transmission ultérieure dépend de bon nombre de facteurs, y compris la proportion de la population infectée à VIH qu'on a pu joindre et traiter (1). Récemment, Montaner et collègues (7) ont présenté les résultats d'un modèle de démographie théorique qui évaluait les effets possibles de l'augmentation du traitement HAART de sorte à ce qu'il joigne 100 % des personnes vivant avec le VIH/sida. Leurs résultats laissent entendre que l'élargissement de la couverture du traitement HAART à 100 % peut réduire la transmission du VIH énormément sur une période de courte durée, ce qui, en revanche, pourrait réduire l'incidence et le taux de prévalence du VIH sur plusieurs années. Dans ce modèle hypothétique, une couverture du traitement HAART à 100 % démontre qu'on pourrait enrayer la croissance de l'épidémie de façon prononcée pendant plusieurs décennies. Bien que l'approche théorique mise de l'avant ne soit ni faisable ni réaliste, les auteurs utilisent ce modèle pour revendiquer en faveur de l'élargissement rapide des programmes de traitement HAART à l'échelle mondiale tout en se basant sur les preuves des avantages du traitement HAART relativement à la morbidité et à la mortalité liées au VIH et sur la possibilité d'avantages en matière de prévention.

Les lignes directrices actuelles sur le traitement appuient l'utilisation du traitement HAART seulement qu'une fois qu'on a confirmé la progression de la maladie par des preuves cliniques ou de laboratoire (8,21). De nombreuses personnes des pays occidentaux et plus de 90 % des personnes des pays en voie de développement n'apprennent de leur état sérologique relativement au VIH que lorsque la progression de la maladie est avancée. Même dans ces situations, parmi les personnes qui répondent aux critères objectifs permettant de commencer le traitement salubre HAART, seulement qu'une fraction des personnes admissibles suivent des traitements, ce qui est attribuable à de multiples obstacles. Parmi ces obstacles figurent le coût élevé du traitement, l'accès limité aux services et aux drogues et divers facteurs médicaux (maladie mentale, utilisation de drogues injectables), sociaux (la pauvreté, le sans-abrisme) et culturels (le fait de s'en remettre à la médecine traditionnelle) (22). On a démontré que ces facteurs jouent un rôle prépondérant tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Il importe de reconnaître qu'au Canada et dans les pays développés, les programmes HAART ne réussissent pas à joindre 25 % à 40 % des personnes admissibles. La situation est pire dans les pays en voie de développement où 90 % des personnes admissibles ne reçoivent aucun traitement dans certains de ces pays. Il serait donc très souhaitable que l'incidence et la prévalence du VIH soient bien surveillées au fur et à mesure que le rôle du traitement HAART évolue.

La transmission des souches résistantes aux médicaments est également source de préoccupation (1,21,23). Les souches résistantes au TAR représentent entre 5 % et 15 % des nouvelles infections (24). Entre 1997 et 2005, l'incidence cumulative de la résistance primaire à un médicament était de 9,1 % et la résistance primaire à plus d'un médicament était de 1,1 % (25). Les résultats récents suggèrent, cependant, qu'au Canada, la résistance au TAR a diminué de 13 % à 4 % entre 1997 et 2003 (26). Certaines données probantes suggèrent également que les souches résistantes pourraient être plus difficiles à transmettre (1,24).

La conviction de l'efficacité du traitement HAART pourrait mener à une augmentation du comportement à risque (1,6,8,21). Le sentiment

d'optimisme créé par le traitement aurait peut-être contribué à l'augmentation d'activités sexuelles non protégées chez les HRSH d'Amsterdam et des États-Unis (17,21). Selon les modèles mathématiques, une augmentation de 10 % du comportement sexuel à risque serait suffisante pour faire contreponds au rôle du traitement du VIH en matière de prévention. Des rapports sexuels non protégés augmentent l'incidence d'autres ITS, ce qui pourrait accroître la susceptibilité et l'infectiosité du VIH (3,9,10,27).

### **Les lacunes en matière de recherche**

Il faut d'autres études pharmacocinétiques génitales du TAR et sur les niveaux de virus du VIH dans les sécrétions génitales. Il faut également plus d'études sur le sentiment d'optimisme créé par le traitement dans le contexte canadien. D'autres études sont aussi nécessaires pour déterminer le risque de transmission du VIH par les personnes vivant avec le VIH/sida, qui suivent des TAR et qui ont une charge virale indétectable.

**L'efficacité du traitement HAART dans la prévention d'une transmission ultérieure dépend de bon nombre de facteurs, y compris la proportion de la population infectée à VIH qu'on a pu joindre et traiter. Les lignes directrices actuelles sur le traitement appuient l'utilisation du traitement HAART seulement qu'une fois qu'on a confirmé la progression de la maladie par des preuves cliniques ou de laboratoire.**

### **Quelles conclusions peut-on tirer sur le rôle du traitement HAART en matière de prévention?**

Le traitement HAART peut effectivement réduire la transmission sexuelle du VIH en réduisant de façon prononcée la charge virale sanguine aussi bien que les sécrétions génitales et rectales. Cependant, la transmission du VIH par les personnes vivant avec le VIH/sida et qui ont une charge virale indétectable est toujours possible, et d'autres études sont nécessaires dans le but d'en évaluer la fréquence et les déterminants. À l'heure actuelle, l'élargissement du traitement HAART n'est pas recommandé et on doit s'en tenir aux recommandations actuelles, exception faite des projets de recherche. Les défis de l'utilisation du traitement HAART à titre de stratégie de prévention comprennent la proportion des personnes vivant avec le VIH/sida qui reçoivent un traitement qui donne des résultats, les questions liées à l'observance, la possibilité de transmettre un virus résistant aux médicaments et la préoccupation de l'augmentation d'un comportement à risque chez certaines personnes infectées. Toutefois, le TAR a la possibilité d'ajouter de façon considérable aux stratégies de prévention offertes actuellement. D'autres études bien conçues pouvant opérationnaliser ce résultat devraient être prioritaires.

## Liste de références

- (1) Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007 Apr 17; 146(8):591-601.
- (2) Chan DJ. Pathophysiology of HIV-1 in semen: current evidence for compartmentalisation and penetration by antiretroviral drugs. *Curr HIV Res* 2005 Jul;3(3):207-22.
- (3) Baeten JM, Overbaugh J. Measuring the infectiousness of persons with HIV-1: opportunities for preventing sexual HIV-1 transmission. *Curr HIV Res* 2003 Jan; 1(1):69-86.
- (4) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):921-9.
- (5) Tovnanubtra S, Robison V, Wongtrakul J, Sennum S, Suriyanon V, Kingkeow D, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Mar 1; 29(3):275-83.
- (6) McClelland RS, Baeten JM. Reducing HIV-1 transmission through prevention strategies targeting HIV-1-seropositive individuals. *J Antimicrob Chemother* 2006 Feb;57(2):163-6.
- (7) Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006 Aug 5;368(9534):531-6.
- (8) Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Sep 1;40(1):96-101.
- (9) Chan DJ. Factors affecting sexual transmission of HIV-1: current evidence and implications for prevention. *Curr HIV Res* 2005 Jul; 3(3):223-41.
- (10) Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS* 2003 Mar 7;17(4):455-80.
- (11) Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, Chang A, Juliano-Remollino C, Flanigan TP, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000 Mar 10;14(4):415-21.
- (12) Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, Di Stefano M., Bugarini R, Lepera A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003 Oct 17;17(15):2169-76.
- (13) Iversen AK, Attermann J, Gerstoft J, Fugger L, Mullins JI, Skinhoj P. Longitudinal and cross-sectional studies of HIV-1 RNA and DNA loads in blood and the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Dec 1;117(2):227-35.
- (14) Neely MN, Benning L, Xu J, Strickler HD, Greenblatt RM, Minkoff H, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jan 1;44(1):38-42.
- (15) Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, Gasparini M, Costigliola P, Arici C, et al. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med* 1994 Sep 12; 154(17):1971-6.
- (16) Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Were W, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS* 2006 Jan 2;20(1):85-92.
- (17) Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, Cheng A, Charlebois E, Grant RM, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18(1):81-8.
- (18) Fang CT, Hsu HM, Twu SJ, Chen MY, Chang YY, Hwang JS, et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *J Infect Dis* 2004 Sep 1;190(5):879-85.
- (19) Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002 Mar;92(3):388-94.
- (20) Dukers NH, Spaargaren J, Geskus RB, Beijnen J, Coutinho RA, Fennema HS. HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic: using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 2002 Jul 5; 16(10):F19-F24.
- (21) Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1? *Clin Infect Dis* 2002 May 15;34(10):1391-8.
- (22) CDC, Health Resources and Services Administration, National Institutes of Health, HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, HIV prevention in Clinical Care Working Group. Recommendations for incorporating human immunodeficiency virus (HIV) prevention into the medical care of persons living with HIV. *Clin Infect Dis* 2004 Jan 1;38(1):104-21.
- (23) Gerbert B, Danley DW, Herzig K, Clanon K, Ciccarone D, Gilbert P, et al. Reframing "prevention with positives": incorporating counseling techniques that improve the health of HIV-positive patients. *AIDS Patient Care STDS* 2006 Jan;20(1):19-29.
- (24) Turner D, Brenner B, Routy JP, Moisi D, Rosberger Z, Roger M, et al. Diminished representation of HIV-1 variants containing select drug resistance-conferring mutations in primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1627-31.
- (25) Public Health Agency of Canada. HIV/AIDS Epi Updates, November 2007. Surveillance and Risk Assessment Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Agency of Canada; 2007.
- (26) Routy JP, Machouf N, Edwardes MD, Brenner BG, Thomas R, Trottier B, et al. Factors associated with a decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal. *AIDS* 2004 Nov 19; 18(17):2305-12.
- (27) Pillay D, Fisher M. Primary HIV Infection, phylogenetics, and antiretroviral prevention. *J Infect Dis* 2007 Apr 1;195(7):924-6.



Centre de collaboration nationale  
des maladies infectieuses

National Collaborating Centre  
for Infectious Diseases

Téléphone : (204) 943-0051  
Télécopieur : (204) 946-0927  
nccid@icid.com  
www.ccnmi.ca

445, avenue Ellice, bureau 413  
Winnipeg (Manitoba)  
Canada R3B 3P5