



D'une maladie mortelle à une maladie chronique

Depuis 1982, le sida a causé près de 40 000 décès en France. Après une augmentation des cas diagnostiqués jusqu'en 1994, une diminution s'est amorcée en 1995, fortement accentuée en 1996 avec l'arrivée des multithérapies. Depuis 1998, le nombre de nouveaux cas s'est stabilisé. Par ailleurs, une recrudescence des maladies sexuellement transmissibles est observée depuis peu, aussi s'interroge-t-on sur le possible lien entre reprise des comportements à risque et succès des multithérapies.

Josiane Pillonel
Épidémiologiste
démographe, Institut
de veille sanitaire
Anne Laporte
Médecin,
épidémiologiste,
Institut de veille
sanitaire

Les multithérapies ont-elles favorisé la recrudescence des comportements à risque ?

Depuis le premier cas de sida diagnostiqué en France en 1982, le visage de l'épidémie a beaucoup changé, mais le plus grand bouleversement est, sans conteste, l'arrivée en 1996 des associations puissantes d'antirétroviraux communément appelées multithérapies. Le sida est ainsi passé du statut de maladie mortelle à celui de maladie chronique. De plus, les nouvelles possibilités de prophylaxie post-exposition (PPE) introduites en 1997, pouvant réduire les contaminations professionnelles ou sexuelles, ont, avec les multithérapies, modifié les enjeux de l'infection par le VIH.

Si les patients et l'ensemble de la communauté médicale et scientifique se sont réjouis de ces avancées thérapeutiques, certains se sont cependant

interrogés, dès 1996, sur leur possible impact négatif sur la prévention. En effet, grâce à ces multithérapies, la survie des personnes atteintes par le VIH se trouve augmentée et la diminution de la charge virale chez les personnes infectées laisse espérer une réduction des séroconversions après exposition au virus. Ces avancées thérapeutiques pourraient inciter certaines personnes à se protéger moins qu'avant. Par ailleurs, ces avancées thérapeutiques ont permis à beaucoup de malades de se réengager dans une activité sexuelle du fait de l'amélioration de leur état de santé.

Le dispositif de surveillance de l'épidémie VIH/sida en France est constitué de différentes enquêtes sur l'activité de dépistage du VIH, du recensement des déclarations obligatoires de sida et d'enquêtes sur les comportements de prévention dans des groupes spécifiques de population. Par ailleurs, une étude épidémiologique sur la syphilis a été mise en place fin 2000. Les données issues de ces dispositifs confirment que l'on est entré dans une nouvelle phase de l'épidémie.

L'activité de dépistage

L'activité de dépistage du VIH en France (hors don de sang) est très élevée : 59 tests pour 1 000 habitants en 1997, ce qui place la France au 4^e rang des pays européens [26]. Au 1^{er} semestre 2001, on estime à 2,17 millions le nombre de personnes testées en France, confirmant le maintien de l'activité de dépistage à un haut

Les références
entre crochets
renvoient à la
bibliographie p. 51.

niveau. Le nombre de sérologies confirmées positives pour le 1^{er} semestre est estimé à 4 900*, le rapport entre le nombre de personnes confirmées positives et le nombre de personnes testées est de 0,22 %. L'extrapolation nationale pour l'année 2001, en tenant compte des doublons, se situe entre 4 200 et 4 900 sérologies positives. La proportion de femmes parmi les positifs au 1^{er} semestre 2001 est de 40 % et l'âge médian de 35 ans, il est plus élevé chez les hommes (38 ans) que chez les femmes (32 ans). La comparaison avec les dernières données disponibles (1997) montre une tendance à l'augmentation de la proportion de femmes parmi les positifs (30 % en 1997) et un vieillissement des hommes (35 ans en 1997).

Un dispositif de consultations de conseil et dépistage à destination des personnes à risque d'infection VIH, anonyme et gratuit (CDAG), a été mis en place en 1988 dans chaque département. Ce dispositif représente environ 8 % de l'activité nationale de dépistage (en 1997), mais 15 % des diagnostics positifs. Il recrute une clientèle particulière par rapport à la population générale, plus jeune : les 15-29 ans représentent 78 % des femmes, 66 % des hommes hétérosexuels et 45 % des hommes homosexuels. Il est fréquenté majoritairement par des hétérosexuels : 97 % des femmes et 84 % des hommes (11 % des hommes sont homosexuels et 5 % bisexuels). Les consultants sont plus à risque que la population générale : 70 % des hommes et 62 % des femmes ont plus d'un partenaire dans l'année, respectivement 12,5 % et 6 % dans la population générale. La moitié des consultants a déjà été testée.

La proportion de résultats positifs dans les CDAG a considérablement diminué au cours du temps, passant de 46,5 pour 1 000 en 1988 à 3,8 pour 1 000 en 1998, mais depuis 1999, une inversion de tendance se dessine : 4,3 ‰ en 1999 et 4,7 ‰ en 2000. Cette augmentation a été particulièrement importante en Île-de-France où la proportion de tests positifs est passée de 6,4 ‰ en 1998 à 7,4 ‰ en 1999, tendance qui est confirmée en 2000 (8,0 ‰). Pour la seule ville de Paris, cette proportion est passée de 7,4 ‰ en 1998 à 9,3 ‰ en 2000, pour atteindre 11 ‰ en 2001. Une étude réalisée dans les CDAG de Paris a montré que cette tendance était liée à une augmentation des diagnostics positifs chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne contaminées par voie hétérosexuelle. Par contre, aucune augmentation des diagnostics positifs n'a été mise en évidence chez les personnes ayant des pratiques homosexuelles.

La situation du sida

Les données issues de la déclaration obligatoire des cas de sida, depuis la disponibilité des associations puissantes d'antirétroviraux mi-1996, ne renseignent

plus sur la dynamique de diffusion de l'infection à VIH. Elles contribuent à l'évaluation de l'impact de l'accès au dépistage et aux soins des personnes séropositives, et permettent de caractériser des groupes de population auprès desquels des actions de prévention secondaire doivent être menées prioritairement.

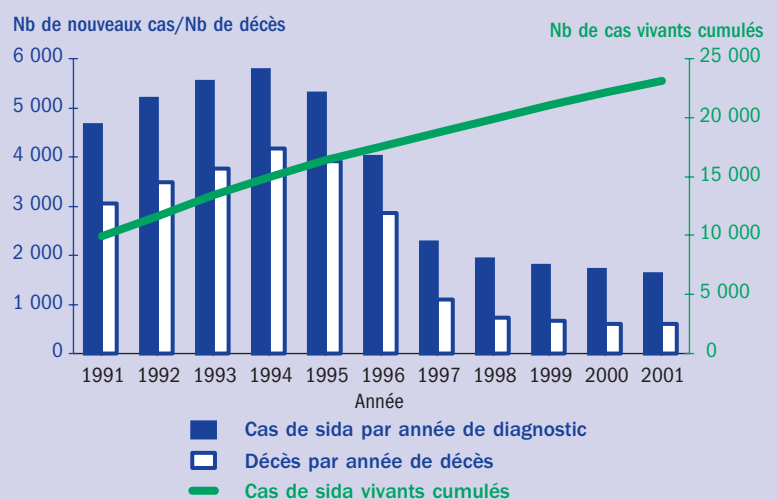
Au 31 décembre 2001, le nombre estimé de personnes vivantes ayant développé le sida est compris entre 23 700 et 26 100, et le nombre total de décès depuis le début de l'épidémie entre 37 100 et 40 400.

Après une augmentation de l'incidence annuelle du sida jusqu'en 1994 (5 763 nouveaux cas), une diminution s'est amorcée en 1995 et s'est fortement accentuée en 1996 (4 006 cas). Le nombre de nouveaux cas a diminué de 43 % entre 1996 et 1997 et le nombre de décès de 62 %. Cette chute a été observée dans les trois principaux groupes de transmission : chez les usagers de drogues injectables (UDI) (moins 56 %), chez les homo-bisexuels (moins 47 %) et chez les hétérosexuels (moins 30 %). À partir de 1998, on observe une stabilisation globale des cas (figure 1). En 2001, le nombre de nouveaux diagnostics de sida est d'environ 1 600 et le nombre de décès par sida de 600.

La stabilisation observée du nombre total de nouveaux cas masque cependant des évolutions différentes selon le mode de contamination (figure 2). En effet, chez les homosexuels et les usagers de drogues, le nombre de cas a continué à diminuer d'environ 30 % entre 1998 et 2001. En revanche, chez les hétérosexuels, le nombre de nouveaux cas ne diminue plus : on note une augmentation de presque 10 % entre 1998 et 2001. Ainsi en 2001, près de la moitié des cas de sida sont liés à une contamination hétérosexuelle.

figure 1

Nombre de cas de sida par année de diagnostic, nombre de décès par année de décès et nombre de personnes, ayant développé un sida, vivantes à la fin de chaque année (France, données au 31 mars 2002, redressées pour les délais de notification)

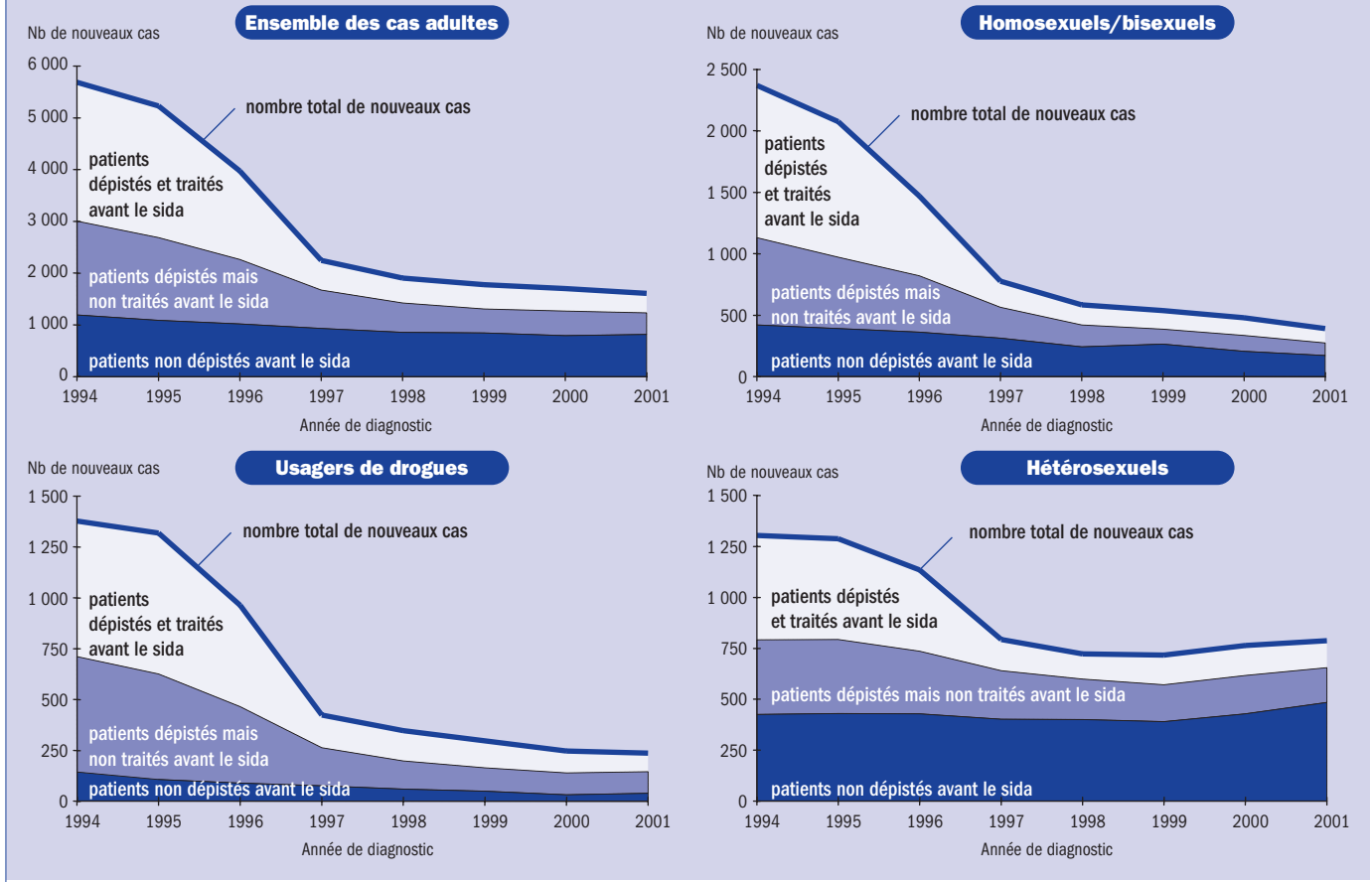


* Il s'agit de découvertes de séropositivité pour le laboratoire, une personne confirmée positive dans plusieurs laboratoires est comptée plusieurs fois.



figure 2

Nouveaux cas de sida par année de diagnostic jusqu'au 31 décembre 2001 selon la connaissance de la séropositivité et la prescription d'un traitement antirétroviral avant le sida (France, données au 31 mars 2002, redressées pour les délais de notification)



La répartition des cas par groupe de transmission en fonction de la connaissance ou non de la séropositivité avant le sida (figure 2) donne des éléments d'explication. C'est parmi les cas de sida liés à une contamination hétérosexuelle que l'on observe la plus forte proportion de personnes qui n'ont pas eu accès au dépistage du VIH : 61 % en 2001. Comparativement, cette proportion est de 44 % pour les cas liés à une contamination homosexuelle et de 17 % pour les cas liés à une contamination par usage de drogues injectables. De plus, alors que le nombre de non-dépistés avant le sida continue à diminuer chez les homosexuels, il augmente chez les hétérosexuels sur les deux dernières années (figure 2). Par ailleurs, l'absence de traitement antirétroviral préalable au diagnostic de sida, malgré la connaissance de la séropositivité, concerne aussi une part plus importante des cas pour les hétérosexuels (56 % en 2001) que pour les autres modes de contamination : 52 % chez les usagers de drogues injectables et 46 % chez les homosexuels en 2001 (figure 2).

L'analyse par nationalité chez les hétérosexuels montre la forte augmentation sur la période 1999-2001 du

nombre de personnes originaires d'Afrique sub-saharienne non dépistées avant le sida : augmentation de 36 % par rapport à la période précédente. Cet accroissement du nombre de patients originaires d'Afrique sub-saharienne, parmi lesquels 70 % ne sont actuellement pas dépistés avant le sida, a eu pour conséquence l'arrêt de la diminution du nombre de nouveaux cas de sida contaminés par voie hétérosexuelle, et donc la stabilisation du nombre total de cas de sida.

On observe en France, comme dans d'autres pays européens [26], en particulier au Royaume-Uni, une augmentation de la proportion de cas ayant une nationalité d'un pays d'Afrique sub-saharienne. Cette proportion, qui était stable autour de 5 % jusqu'en 1995, a atteint 10 % en 1998 et 19 % en 2001 (figure 3). Ils représentent environ 40 % des cas liés à une contamination hétérosexuelle en 2001. La part des personnes de nationalité haïtienne augmente également, mais ne représente toutefois que 4 % des cas diagnostiqués en 2001. Les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique du Nord représentent une proportion stable de 3 à 4 % des cas de sida.

L'augmentation de la proportion des personnes originaires d'Afrique sub-saharienne est plus marquée chez les femmes (de 16 % en 1998 à 36 % en 2001) que chez les hommes (de 8 % à 13 %) (figure 3).

La méconnaissance du statut sérologique avant le sida est plus fréquente chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique sub-saharienne (67 % sur la période 1998-2001) et de nationalité haïtienne (56 %) que chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique du Nord (46 %) ou de nationalité française (42 %). Il en résulte une absence de prise en charge de l'infection VIH avant le stade de sida plus fréquente chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique sub-saharienne et de nationalité haïtienne, et par conséquent une augmentation du nombre et de la proportion de ces personnes parmi les cas de sida.

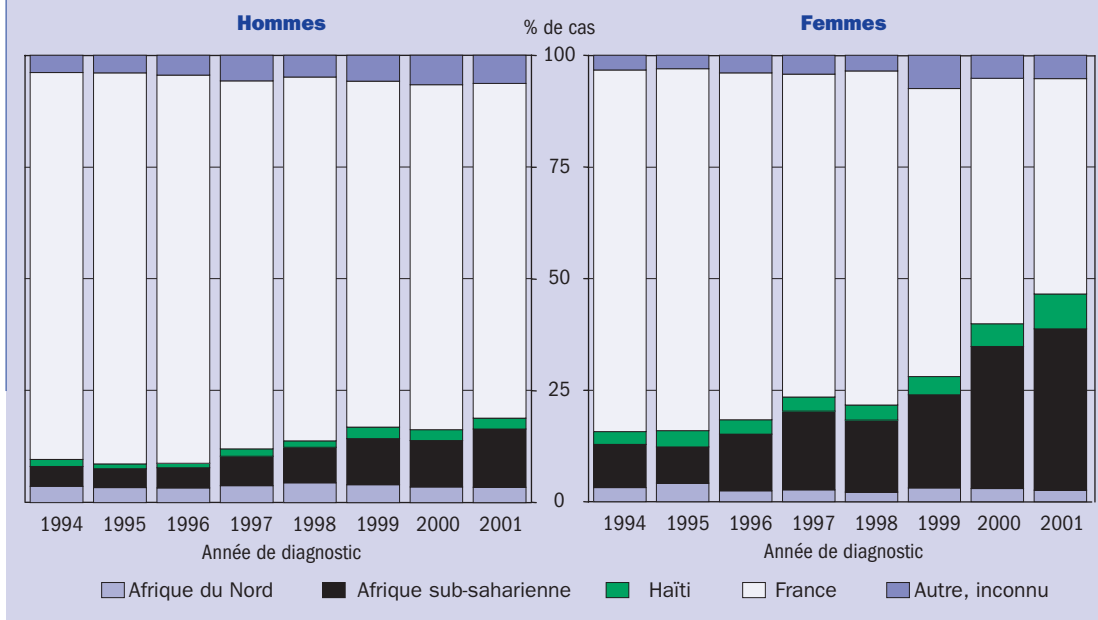
La recrudescence de la syphilis

Fin novembre 2000, le diagnostic de plusieurs cas de syphilis par le dispensaire anti-vénérien (DAV) de l'hôpital Tarnier, alors que cette pathologie avait quasiment disparu, a amené l'InVS à réaliser une étude épidémiologique dans différents dispensaires anti-vénériens, consultations de dermatovénérologie et de maladies infectieuses pour confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une recrudescence de la syphilis.

Les résultats de cette étude ont montré une résurgence de la syphilis chez les homosexuels masculins, en particulier chez des personnes séropositives pour le VIH. Les cas déclarés à Paris depuis début 2000 concernent essentiellement des hommes (99 %) [16], principalement homosexuels ou bisexuels (83 %), majoritairement contaminés par le VIH (52 %).

figure 3

Répartition des cas de sida domiciliés en France par année de diagnostic et par nationalités regroupées en zones géographiques (France, données au 31 mars 2002)




Les comportements de prévention chez les usagers de drogues injectables (UDI)

Les données issues de différentes études nationales portant sur les comportements et les prévalences des infections VIH et VHC chez les UDI entre 1988 et 1998 montrent : une diminution des pratiques de partage (de 48 à 20 %) et de réutilisation de la seringue (de 75 à 45 %) ; une baisse et stabilisation de la

prévalence VIH (de 40 à 15-20 %) et le maintien d'une prévalence VHC élevée (autour de 60 %).

L'offre de seringues et de traitements de substitution n'a cessé de croître depuis 1996, entraînant notamment une diminution de la mortalité liée à l'usage de drogues (baisse de 70 % des overdoses mortelles). Plus de 85 000 per-

sonnes consommeraient des produits de substitution en 2000. On observe à partir de cette date une nette diminution du recours aux seringues stériles (30 % par rapport à 1999). L'hypothèse positive d'un succès de la politique de réduction des risques, expliquant cette baisse, devra être évaluée. 




Les comportements de prévention chez les homosexuels masculins

Des données sur les comportements sexuels et préventifs sont régulièrement depuis 1985 recueillies chez des homosexuels masculins à partir de la presse spécialisée (enquête Presse Gay). Après les années quatre-vingt, marquées par une restriction de l'activité sexuelle et une intégration rapide du préservatif et du dépistage, le début des années quatre-vingt-dix s'était caractérisé par un réengagement dans la sexualité et une stabilisation des comportements de prévention à un niveau élevé [2]. Entre 1995 et 1997, aucune évolution n'est perceptible. En 2000, on observe une augmen-

tation très nette des prises de risque : augmentation de la pénétration anale sans préservatif avec des partenaires occasionnels. La proportion de personnes déclarant plus de 2 partenaires dans les 12 derniers mois passe de 7 % en 1997 à 12 % en 2000 ; cette augmentation est particulièrement importante chez les personnes séropositives : 15 % en 1997 et 25 % en 2000.

La proportion d'hommes déclarant avoir eu une maladie sexuellement transmissible (MST) dans l'année passe de 13 % en 1997 à 16 % en 2000 (à 30 % chez les séropositifs en 2000). La conséquence de ces modifi-

cations a été rapidement objectivée à Paris par une épidémie de syphilis qui sévit depuis le début 2000.

Une étude complémentaire (« Baromètre gay ») a été menée fin 2000 auprès de clients de 62 établissements gays parisiens (bars, saunas et sex-clubs) [1]. Les prises de risque observées sont plus importantes que celles déclarées par les Franciliens de l'Enquête presse gay 2000, du fait notamment de l'activité sexuelle et de la fréquentation des établissements de sexe plus importantes des répondants du Baromètre. 

L'étude a porté essentiellement sur des sites parisiens volontaires, cependant quelques villes (Lille-Tourcoing, Nice) ayant connaissance de l'étude ont aussi rapporté des cas.

Durant l'année 2001, le nombre de cas diagnostiqués au sein de ce réseau de surveillance a continué d'augmenter dans la même population de façon exponentielle (pour Paris, 29 cas diagnostiqués en 2000, 140 cas en 2001). Cette recrudescence de la syphilis, qui a été précédée par celle des gonococcies depuis 1988 [27], est très préoccupante du fait de son lien avec l'infection VIH et d'une reprise possible de l'épidémie d'infection VIH dans cette population. Par ailleurs, la possibilité de l'extension de la syphilis à la population hétérosexuelle n'est pas exclue.

Rôle des avancées thérapeutiques dans le relâchement des comportements de prévention

Le recul de la pratique du *safer sex* observé chez les homosexuels en France [1, 2], mais aussi à l'étranger, et l'augmentation des diagnostics de maladies sexuellement transmissibles aiguës qui en résulte (gonococcie, syphilis) ont-ils un lien direct avec l'arrivée en 1996 des multithérapies ?

L'impact négatif possible des nouvelles associations thérapeutiques antirétrovirales sur la prévention avait été évoqué dès 1996. De nombreuses études ont depuis été menées sur ce sujet. Les études sur les connaissances, attitudes et comportements sexuels dans le nouveau contexte thérapeutique restent peu convaincantes. Celles publiées depuis 1997 [22, 30] trouvent des résultats très similaires, c'est-à-dire une excellente connaissance des intérêts et limites des nouveaux traitements et une minorité d'individus (moins


de 10 % des répondants) qui déclarent moins pratiquer le *safer sex* du fait des possibilités thérapeutiques. Les individus constituant cette minorité ne sont-ils pas ceux qui prenaient régulièrement des risques avant l'arrivée des nouveaux traitements, justifiant ainsi *a posteriori* leurs comportements ? Les études réalisées sur des cohortes de patients, dont certains sont traités, sont plus démonstratives [37, 46, 52]. Dans l'étude de Stotle [52], il ressort que le passage d'une charge virale détectable à une charge virale indétectable est un facteur d'augmentation des prises de risque quoique limité dans le temps. Cependant, l'étude d'Ostrow sur une cohorte d'homosexuels sexuellement actifs aux États-Unis ne retrouve pas ce résultat [46]. Par ailleurs, dans cette étude, si « *se sentir moins concerné par le VIH depuis les multithérapies* » est un facteur associé à des rapports non protégés, « *être fatigué du safer sex* » est aussi, chez ceux qui sont séropositifs, un facteur prédictif de pratiques à risque. Enfin, une étude française, non plus chez des homosexuels mais dans une population de séropositifs infectés par usage de drogues par voie veineuse, a montré que les multithérapies n'ont pas fait augmenter les comportements sexuels à risque [4].

Si l'on retourne dix ans en arrière, on retrouve une augmentation des gonococcies chez les homosexuels aux États-Unis en 1989 [9], dans différents pays d'Europe entre 1989 et 1990 (Royaume-Uni [8], Pays-Bas [58]), une augmentation de l'incidence de l'infection VIH dans une cohorte d'homosexuels aux Pays-Bas en 1990 [58]. Les nombreux articles sur une reprise inquiétante des comportements à risque et la crainte d'une augmentation de la transmission du VIH faisaient alors référence à l'arrivée de nouvelles

générations n'ayant pas connu les effets dévastateurs de l'épidémie de sida et à la difficulté de maintenir au fil des années des comportements de protection. L'histoire se répète, les interprétations changent. Si certaines des études publiées récemment indiquent que les changements de comportements liés à l'apparition des nouveaux traitements sont particulièrement nets chez les séropositifs, on ne peut toutefois pas faire porter aux nouveaux traitements tout le poids de ce relâchement de la prévention et passer sous silence ces autres interprétations.

Conclusion

Si l'activité de dépistage du VIH en France est parmi les plus élevées d'Europe, on peut s'étonner que, chaque année, plus de huit cents personnes ne découvrent leur séropositivité qu'au moment du sida et que ce nombre n'ait quasiment pas diminué depuis l'arrivée des nouvelles associations d'antirétroviraux. Par ailleurs, parmi ceux qui connaissent leur séropositivité, entre 400 et 500 par an n'ont reçu aucun traitement antirétroviral avant le sida. Ce sont là les principaux enseignements que nous donne la surveillance du sida. Ces données mettent également l'accent sur le fait que les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels et plus particulièrement celles originaires d'un pays d'Afrique sub-saharienne sont les plus concernées par ce défaut d'accès aux soins. L'accroissement du nombre de cas de sida chez des personnes originaires d'un pays d'Afrique sub-saharienne est à rapprocher de l'augmentation récente, dans les CDAG, des diagnostics positifs chez des personnes originaires de ces mêmes pays. La convergence des tendances indique l'émergence d'un groupe de personnes vulnérables à l'infection à VIH (reflet du poids croissant en France de l'épidémie existant sur le continent africain) qui nécessite des programmes spécifiques de proximité.

Les données disponibles sur le VIH et le sida ne suggèrent pas d'augmentation de l'incidence chez les usagers de drogues par voie veineuse, ni dans la population homosexuelle. Mais alors que chez les usagers de drogues aucun signe de relâchement des comportements de prévention n'est perceptible, il existe un risque de ré-augmentation de la transmission du VIH chez les homosexuels masculins. En effet, l'augmentation des pratiques sexuelles à risque avec des partenaires occasionnels a eu pour conséquence une recrudescence des maladies sexuellement transmissibles, en particulier chez des séropositifs, augmentant le risque de transmission du VIH. Ce relâchement du *safer sex*, que l'on ne peut pas imputer seulement à l'arrivée des nouveaux traitements, est sans conteste multifactoriel et il est donc nécessaire de mettre en œuvre des études plus qualitatives sur les motivations du maintien ou de l'abandon des comportements de protection, pour tenter de donner à la prévention un contenu adapté au nouveau contexte et repousser la possibilité d'une reprise de l'épidémie. 

Bruno Spire
Chargé
de recherche,
Inserm U379,
Marseille

Problèmes cliniques et comportementaux liés à la chronicisation de la maladie

Avant 1996, la maladie VIH était un processus irréversible de dégradation de l'immunité avec une longue période asymptomatique et une période brève cumulant les pathologies opportunistes jusqu'au décès. Depuis 1996, l'introduction des multithérapies antirétrovirales donne un nouveau visage à l'infection à VIH. Les progrès thérapeutiques ralentissent, voire bloquent la progression de la maladie, tout en permettant aux personnes immunodéprimées de restaurer le déficit immunitaire, empêchant ainsi la survenue de maladies opportunistes. Le contrôle de la réplication virale, obtenu chez environ la moitié des patients, signe l'efficacité virologique des traitements. Parmi les patients en succès virologique, une très grande majorité d'entre eux voient leur déficit immunitaire disparaître [19]. Parmi les autres patients, le bénéfice immunologique du traitement peut quand même être observé, du moins sur une période plus courte chez certains [28].

Au-delà du fait qu'il n'existe toujours pas de traitement curatif, il faut souligner plusieurs limites aux multithérapies actuelles, prescrites « à vie » pour l'instant : la toxicité des molécules, la nécessité d'une observance absolue pour garantir le succès thérapeutique, les échecs thérapeutiques graves.

La toxicité

Il est nécessaire de différencier les effets indésirables à court terme, souvent diagnostiqués au cours des premières semaines suivant l'initiation du traitement, des effets indésirables à long terme, qui apparaissent après plusieurs mois ou années de traitement. Parmi ces derniers, le plus étudié est la lipodystrophie, un trouble de la répartition des graisses sous lequel on peut regrouper plusieurs manifestations cliniques différentes, mais aussi des troubles biologiques au niveau des lipides sanguins avec une augmentation du risque cardio-vasculaire à long terme [6]. D'autres effets indésirables à long terme sont apparus plus récemment : les problèmes osseux [54], mais aussi les troubles de la sexualité [50], qui suscitent peu d'intérêt chez les chercheurs. De plus, la perception de la toxicité par les patients ne semble pas concorder parfaitement avec les déclarations du médecin. Dans la cohorte Aproco qui correspond au suivi de la première génération de patients ayant bénéficié des multithérapies avec un inhibiteur de protéase, les effets indésirables sont plus fréquemment rapportés par les patients dans un auto-questionnaire