

Sommes-nous à un tournant scientifique de la riposte mondiale au sida ? Oui, disent aujourd'hui les experts de la Conférence IAS de Rome, qui a mis en avant l'intérêt de la prévention combinée. Nos envoyés spéciaux y étaient pour Remaides. Ils reviennent sur les progrès annoncés... qui restent à concrétiser.

Rome IAS 2011 : Des progrès à concrétiser

Sommes-nous à un tournant scientifique de la riposte mondiale au sida ? Oui, disent les experts. C'est notamment le cas d'Elly Katabira, président de la conférence IAS 2011 de Rome : "Nous sommes témoins de deux années de progrès biomédicaux significatifs, comme nous n'en avons pas vu depuis l'arrivée des antirétroviraux au milieu des années 90". De quoi s'agit-il ? Des résultats prometteurs sur de nouveaux outils préventifs destinés aux séronégatifs, parmi lesquels la circoncision, des vaccins, ou encore l'utilisation d'antirétroviraux par des séronégatifs. Et surtout des résultats de l'étude HPTN 052 qui montrent qu'une personne séropositive qui prend un traitement antirétroviral réduit son risque de transmettre de plus de 96 %. C'est ce qu'on appelle le TASP ("Treatment as Prevention"). Certains considèrent même qu'on peut affirmer que le traitement "est" prévention ("Treatment is prevention"). C'est le cas de Julio Montaner, ancien président de l'IAS, dans la revue scientifique "The Lancet" : "L'évidence est là : le traitement, c'est de la prévention. Le traitement prévient de façon importante la mortalité et les complications, la transmission du VIH et de la tuberculose [et] la transmission de la mère à l'enfant, la transmission par voie sexuelle et par injection". Un double effet "kiss cool" particulièrement bienvenu ! "Le challenge est d'optimiser l'impact de cette intervention. Echouer dans cette mise en œuvre n'est pas une option !" Pas d'ambiguïté cependant sur la stratégie, il ne s'agit pas d'une baguette magique : on parle bel et bien de prévention combinée et d'articulation nécessaire des outils existants (préservatifs, dépistage, traitements !) avec les nouveaux qui arrivent.

La combinaison des préventions

Belle moisson, d'ailleurs, à Rome ! La panoplie des méthodes et outils de prévention contre le VIH s'élargit. Au-delà des méthodes fondées sur la seule modification des comportements (comme inciter au port du préservatif), on voit apparaître de nouveaux outils. Ainsi, la circoncision, mise en œuvre sur 20 000 hommes à

Orange Farm, en Afrique du Sud, s'est avérée leur conférer une protection de 57 % contre le VIH. Le projet s'est appuyé sur une mobilisation des habitants, sur un large programme d'information sur la prévention, incluant dépistage, préservatifs et promotion de la santé sexuelle. Entre 2007 et 2010, la proportion d'hommes circoncis est passée de 16 % à 50 % parmi les 15-49 ans, avec un pic à 59 % chez les 15-24 ans.

Egalement, deux nouvelles études portaient sur les traitements (ou prophylaxie) pré-exposition, la PrEP, consistant en une prise de médicaments anti-VIH tous les jours par des séronégatifs. Ils suggèrent des niveaux de protection de 62 à 78 %, chez les femmes, avec une observance d'au moins 80 %. Chez les hommes, l'essai Iprex conférait une protection plus basse (44 %) mais l'observance était moins bonne. Toutes ces données s'ajoutent à celles de l'essai CAPRISA 004 qui évaluait l'efficacité préventive de l'application dans le vagin d'un gel contenant du ténofovir (protection moyenne 39 %), à l'essai de vaccination américano-thaï RV 144 (protection moyenne 31 %) qui a relancé l'intérêt trop souvent déçu sur les vaccins (lire p. 21). Elles s'ajoutent aussi à la réduction d'au moins 96 % du risque de transmission quand une personne vivant avec le VIH reçoit un traitement (essai HPTN 052). Chacun devrait donc disposer prochainement de différentes méthodes de prévention présentant des effets protecteurs qui peuvent être ponctuels, partiels, insuffisants... mais réels. L'intérêt, c'est qu'ils peuvent être combinés pour augmenter leur intérêt individuel.

C'est ce que pense Robin Shattock, immunologue à Londres. A ses yeux, il est grand temps de considérer comme un tout les approches biomédicales (à base de médicaments, etc.) et les approches comportementales (interventions associatives, programmes de prévention, etc.). Une personne pourrait ainsi combiner une PrEP par voie orale (un comprimé d'antirétroviral) et une PrEP locale (l'utilisation d'un gel microbicide appliqué sur la muqueuse sexuelle, vagin ou anus). Ou combiner une circonci-

IAS 2011
20 JULY ROME, ITALY

ITALY KEEP THE PROMISE
FUND THE FUND NOW!
MSD, TUBERCULOSIS AND MALARIA
WILL NOT WAIT



sion avec une PrEP. Dans le futur proche, les deux partenaires d'un couple sérodifférent pourraient ainsi décider de prendre des médicaments anti-VIH : un traitement de trithérapie en continu pour la personne séropositive (contrôle de la charge virale) et une PrEP (traitement pré-exposition, actuellement non pris en charge en dehors des essais) en comprimé pour la personne séronégative pour se protéger en cas de relations en dehors du couple.

VaxPrEP

Autre idée : combiner une vaccination plus une PrEP, avec des vaccinations répétées pour soutenir la réponse immunitaire contre le VIH (dans l'essai américano-thaï, la protection tourne autour de 60 % la première année, puis diminue). C'est le concept VaxPrEP. Des études sont en cours pour voir comment introduire un élément vaccinal dans un gel ou dans des anneaux contenant des antirétroviraux. Cela permettrait, à la fois, de freiner la transmission immédiate (par l'effet de la PrEP "locale") tout en stimulant suffisamment l'immunité locale de la muqueuse pour soutenir la réaction défensive naturelle du corps contre le virus (car l'efficacité du vaccin dépend aussi de la quantité de virus au contact des muqueuses). En additionnant l'effet d'une PrEP (tournant entre 40 et 60 %) et d'un vaccin (tournant aussi autour de 40 à 60 %), on atteindrait des niveaux de protection intéressants, selon Robin Shattock. Les premiers résultats sont encourageants. La prévention n'a pas fini d'être combinée !

La combinaison... en questions !

Prometteuse, la combinaison des préventions n'est pas pour autant la baguette magique. Ce sont d'ailleurs les diverses et meilleures façons de combiner, selon les personnes et les situations, qui ouvrent un champ de recherches. Le dépistage le plus précoce possible est au centre des attentions. Pour agir efficacement sur l'épidémie, il faut donc dépister les nouvelles infections le plus tôt possible permettant le changement de comportements (on se protège mieux si on connaît son statut sérologique) et une éventuelle mise sous traitement (un TASP précoce, utile dans certains cas) car on protège mieux les partenaires en se traitant, même si le taux de T4 est supérieur à 500/mm³ généralement recommandé pour entrer en traitement.

Ne pas opposer biomédical et comportemental

Susan Kippax, papesse australienne des sciences sociales en matière de VIH, a formalisé ce que presque tout le monde à la conférence dit : la prévention biomédicale (TASP, PrEP orale ou locale...), c'est aussi du comportemental. Des facteurs facilitent (ou pas) l'utilisation des différents outils préventifs : leur disponibilité, leur coût, mais aussi la façon dont les personnes les

interprètent et les intègrent à leurs pratiques. Et les pratiques et stratégies des personnes ("les savoirs profanes") telles que les méthodes de réduction des risques sexuels, précèdent bien souvent les stratégies de santé publique et les essais cliniques. De fait, HPTN 052 ne fait qu'entériner les pratiques de nombreux couples sérodifférents depuis des années. Une sorte de label "Prouvé scientifiquement" par lequel il semble nécessaire de passer pour faire accepter et reconnaître ce que vivent déjà des personnes. Mais le traitement ne peut être une prévention efficace que si l'on respecte leurs droits et leurs besoins. Or, dans cette conférence très scientifique, on peut déplorer le peu de place ou de visibilité pour les actions des associations, notamment les actions en direction des gays. De fait, si tout le monde convenait que la prévention dite "biomédicale" devait impérativement prendre en compte les dimensions sociales et comportementales, aucun intervenant n'est rentré dans le détail. Et les membres des "communautés" concernées ont très peu eu la parole à Rome. Quant à l'importance de lutter contre les discriminations et les stigmatisations que vivent les homosexuels, dans les pays du Sud, mais aussi au Nord, elle a été très peu évoquée. Et ce alors qu'elle est un frein majeur à l'accès aux programmes de prévention, de dépistage, de traitements et de soins, et que le respect des droits humains est indispensable à une lutte efficace contre le sida ! Or, pour que ces méthodes marchent, d'un point de vue individuel et collectif, il faut avoir accès aux outils de prévention, au dépistage, aux traitements. De nombreux facteurs (manque de financements, faiblesse du système de soins, manque de médicaments, discriminations des personnes exposées ou infectées, etc.) empêchent très souvent que ces trois éléments soient réunis. C'est là que l'on mesure le chemin qu'il reste à parcourir...

Une autre première : la baisse des financements

Or, la crise économique mondiale est passée par là. Peter Piot, l'ancien directeur de l'ONUSIDA, a dénoncé un autre type de première! Après 25 ans de progression continue, notamment depuis les années 2000, les ressources disponibles ont baissé en 2010 par rapport à 2009 ! Mitchell Warren, le directeur d'AVAC, la coalition mondiale pour la prévention du sida, l'a très bien résumé : "Autrefois, nous avons beaucoup d'argent, mais pas d'outils efficaces. Aujourd'hui, nous avons des résultats extraordinaires, mais plus d'argent." Ces données scientifiques prometteuses se concrétiseront-elles en politiques publiques et en actions sur le terrain ? C'est tout l'enjeu.

Dossier réalisé par Christian Andreo, Franck Barbier,

Fabrice Pilorgé et Renaud Persiaux

Illustrations Yul Studio

L'Italie aggrave son cas

Pays hôte de l'édition 2011 de l'IAS, l'Italie est loin d'être un exemple. Politiques et responsables italiens ont déserté depuis des années la lutte contre le VIH et les hépatites. Les estimations officielles indiquent qu'entre 143 000 et 165 000 personnes séropositives vivaient en Italie... Une sur quatre ne connaîtrait pas son statut sérologique. Un tiers des personnes ne découvrent que très tardivement leur séropositivité, avec moins de 200 T4/mm³. Si le cadre général est alarmant, la situation des groupes les plus vulnérables est, selon les acteurs locaux, "dramatique". En 2009, 4,5 personnes pour 100 000, en moyenne, ont été diagnostiquées séropositives au VIH. Chez les personnes d'origine étrangère, le pourcentage s'élève à 22,2 cas pour 100 000 personnes. Dans certains établissements pénitentiaires, 50 % des personnes détenues sont séropositives ! A cela s'ajoutent de très fortes disparités dans l'accès aux diagnostics et aux traitements dans les vingt régions italiennes. Les associations locales de lutte contre le sida ont d'ailleurs soutenu, à l'occasion d'une réunion organisée en amont de l'IAS, l'élaboration d'un plan de coordination national. Elles demandent notamment que toutes les agences régionales de santé fassent référence aux mêmes recommandations nationales sur l'utilisation des traitements antirétroviraux et le suivi médical. Enfin, l'Italie manque à ses engagements internationaux : les 260 millions d'euros qu'elle avait promis pour financer le Fonds mondial de lutte contre le sida en 2009 et 2010 n'ont pas été versés. Et elle est aux abonnés absents pour 2011-2013 !



Miss Promesses fait la belle à Rome !

En mai dernier, Miss Promesses, une actrice au patronyme ironique, s'était lancée dans le grand monde de la politique en dénonçant à l'occasion du G8 de Deauville organisé par la France, les promesses non tenues des pays riches pour financer la lutte contre le sida : plusieurs pays ne contribuent plus (ou moins) au financement du Fonds mondial de lutte contre le sida. A l'occasion de l'IAS, l'activiste a fait son retour sur un nouvel enjeu : la mise en commun des brevets sur les médicaments antirétroviraux, au sein d'un dispositif appelée "communauté de brevets", hébergé par Unitaid (l'organisme qui perçoit la taxe sur les billets d'avion). Les laboratoires pharmaceutiques sont invités à céder leurs droits (uniquement pour les pays les plus pauvres) sur leurs médicaments anti-VIH, y compris les plus récents. Objectif : que les

versions génériques de ces médicaments soient accessibles dans ces pays dont les finances ne permettent pas l'achat des traitements les plus récents, alors que beaucoup de personnes en ont un besoin vital. La "communauté de brevets" favorise aussi le développement de comprimés tout en un, contenant des molécules appartenant à des firmes différentes. Pour le moment, seul Gilead a accepté de jouer le jeu, avec néanmoins des restrictions assez fortes. BMS et Boehringer Ingelheim auraient commencé les négociations. Mais d'autres laboratoires (Merck, Janssen, etc.) font la sourde oreille. "Le blocage des labos est meurtrier. Il est inadmissible, l'INA-DMI-SSIBLE, que les gros labos empêchent les malades les plus pauvres de se soigner. Ce n'est pas de la non-assistance à personnes en danger, c'est une condamnation à mort de ces millions de séropositifs pauvres", a dénoncé Miss Promesses devant un parterre de journalistes.



Traitement comme prévention : la preuve est faite, que fait-on maintenant ?

C'est désormais établi scientifiquement : le traitement antirétroviral réduit de plus de 96 % le risque de transmission aux partenaires des personnes séropositives. Quelles sont les implications pour les personnes ? Comment cela va-t-il influencer sur les stratégies de lutte contre le sida. Regards croisés d'Eric Fleutelot, directeur général adjoint international de Sidaction, et de Bruno Spire, président de AIDES.

Les résultats complets d'HPTN 052 montrent une réduction de plus de 96 % du risque de transmission après la mise sous traitement. Ça change quoi pour la vie des séropos ?

Bruno Spire : Cela confirme ce que AIDES dit depuis dix ans, et ce que Bernard Hirschel affirmait il y a trois ans de manière un peu provocante et controversée. Cela confirme que les personnes vivant avec le VIH, lorsqu'elles sont traitées efficacement, ont un risque extrêmement faible de transmettre le virus : c'est le traitement comme prévention (TASP). C'est un soulagement pour

leur vie. Et c'est aussi un espoir pour le regard porté sur les séropos dans les différentes communautés, notamment les gays, les migrants. Je crois qu'il faut porter collectivement le fait qu'aujourd'hui ce ne sont pas les personnes traitées qui sont à risque de transmettre le virus, mais bien les personnes qui ne connaissent pas leur statut. Il faut donc les inciter à se dépister.

Eric Fleutelot : C'est une révolution, nous sommes en train de changer d'ère dans la lutte contre le sida. Maintenant, les personnes séropos, dès qu'elles prennent un traitement qui permet de supprimer la réplication virale, ne transmettent quasiment plus

le virus. Cela permettra de changer la vision de la société sur les personnes vivant avec le VIH. Il faut le dire, pour qu'on ne soit plus vus comme des dangers potentiels, comme des "bombes sexuelles", comme on disait dans les années 90 ! Mais nous serons vus, au contraire, comme des gens qui vivent normalement avec une maladie chronique, et qui vivent très longtemps. C'est une excellente nouvelle. Rappelons que la très grande majorité des séropos est très mal à l'aise à l'idée de pouvoir transmettre le virus. C'est un encouragement : prenez bien votre traitement, contrôlez votre répllication virale, et vous aurez très peu de risques de transmettre le virus. Et vous pourrez vivre votre sexualité de façon plus épanouie.

A la conférence de Vienne en 2010, le traitement comme prévention était plutôt abordé comme une stratégie de santé publique. Des inquiétudes avaient été exprimées, sur le dépistage et le traitement forcés. Comment les débats évoluent-ils ?

Bruno Spire : Le bénéfice individuel du traitement précoce commence à être démontré, et c'est crucial de le reconnaître et de le mettre en avant, car on ne pourra pas convaincre de la stratégie du TASP s'il n'y a pas de bénéfice individuel pour la personne séropositive. D'ailleurs, le bénéfice, on le voit non seulement sur l'absence de transmission, qui permet d'avoir moins de peur de contaminer ses partenaires, mais aussi sur la santé. Mais même si les bénéfices individuels sont démontrés, il faudra toujours faire

avec des gens qui ne voudront pas se dépister et se traiter, et ne pas les y contraindre. C'est justement le boulot de la mobilisation communautaire que de donner envie d'aller vers le dépistage et le traitement (le "Test & Treat", "Dépister et Traiter"), de partager notre expérience de la vie avec le traitement. La contrainte serait contre productive.

Que pensez-vous de l'intérêt de campagnes grand public sur l'intérêt préventif du traitement, maintenant que la preuve scientifique est établie ?

Eric Fleutelot : je ne suis pas sûr que des campagnes grand public soient nécessaires pour atteindre les séropos...

Oui, mais s'il s'agit de changer le regard sur les séropos, il faut bien toucher le grand public...

Bruno Spire : Je crois que le TASP doit être au-delà d'un débat technique ou médical. Le TASP n'est pas qu'un outil. Si on veut que le traitement comme prévention marche, il faut une vision d'ensemble, une implication à tous les niveaux pour dire : on peut arrêter l'épidémie. Mais pour cela, il faut des conditions sur les droits des minorités sexuelles, sur les droits des personnes vivant avec le VIH. Il faut de la volonté politique, de la visibilité du VIH à tous les niveaux. C'est ça le TASP, ce n'est pas que donner le traitement, c'est aussi prendre en compte tous les aspects sociétaux et les droits des personnes.

Propos recueillis par Renaud Persiaux

Les résultats détaillés de HPTN 052

Les résultats détaillés de l'essai américain HPTN 052 (lire *Remaides* N°77, hiver 2010) ont été précisés à Rome. Cette étude portait sur 1 700 couples séro-différents (l'un est séropositif, l'autre séronégatif) en grande majorité hétérosexuels. Par tirage au sort, la moitié des couples a reçu des conseils de prévention, des préservatifs gratuits, du dépistage et des traitements des IST. Dans l'autre moitié, le partenaire infecté bénéficiait, en plus de tout cela, d'un traitement antirétroviral immédiatement. En tout, 39 contaminations de partenaires séronégatifs ont été observées : 28 à partir d'un partenaire non traité. A Rome, on a appris que l'unique personne qui s'est infectée alors que son partenaire prenait le traitement l'a été au moment de la mise sous traitement (juste avant ou juste après). Ce dernier n'avait donc pas eu le temps de réduire la charge virale ! D'un point de vue de méthodologie scientifique, on ne peut pas l'exclure des résultats. C'est ce qui donne un effet préventif d'au moins 96 % (28/29) quand une personne vivant avec le VIH est traitée dans cet essai. Important : pas moins de 7 partenaires séronégatifs se sont contaminés... en dehors de leur couple ! Ce qui a été prouvé par des analyses génétiques des virus. Trois dernières contaminations sont en cours d'analyse pour voir si elles sont liées au partenaire stable ; elles ont eu lieu dans le groupe ne recevant pas le traitement, donc les résultats ne pourront que s'améliorer. Autre effet du traitement : on a compté seulement 3 cas de tuberculose non pulmonaire chez les personnes traitées tout de suite, contre 17 chez les personnes qui ne prenaient pas de traitement. C'est donc bon aussi pour la santé ! L'Organisation mondiale de la santé devait émettre à l'automne de nouvelles recommandations prenant en compte ces résultats.



Thérapies personnalisées

En matière de traitement, il y a bien sûr les recommandations générales. Mais il y a aussi les traitements à la carte, "les thérapies personnalisées". Et d'après Giovanni Di Perri, professeur de maladies infectieuses à l'Université de Turin, il est important de trouver des solutions diverses... pour des personnes qui sont elles-mêmes diverses ! Exemple : les personnes dont le système est très immunodéprimé (moins de 50 T4/mm^3 ... alors qu'il est recommandé aujourd'hui de traiter en dessous de 500 T4/mm^3) ou qui ont une charge virale très haute (au-delà de $100\,000$ copies/ml) pourraient avoir besoin des combinaisons particulièrement puissantes rapidement, car on décèle chez elles des échecs de traitements plus fréquents. Autre idée qui commence à s'imposer : faire une distinction entre le traitement d'attaque (d'induction) et le traitement de maintenance. Au début, en phase d'attaque, quand le virus se réplique beaucoup, la trithérapie hautement efficace reste la règle, et une observance optimale est requise pour ne pas voir émerger de résistances. Plus tard, lorsque la charge virale est indétectable depuis au moins plusieurs mois, une phase de maintenance semble possible, un traitement "allégé" décidé avec le médecin, avec moins de molécules, ou des prises en une fois par jour pour certaines trithérapies prises auparavant en deux fois par jour. Une phase de maintenance semble possible, un traitement allégé, avec moins de molécules. Les schémas non conventionnels envisagés sont nombreux, presque autant que les combinaisons possibles de deux des cinq classes de molécules anti-VIH. Deux essais préliminaires de bithérapies ont été présentés : leur objectif est d'éviter les toxicités à long terme des nucléosides (qui sont la base de toute trithérapie actuelle), notamment sur les graisses et sur le rein. Première association, une anti-intégrase (Isentress) et une antiprotéase boostée (Prezista/Norvir). A 6 mois, elle semble aussi efficace que Truvada + Prezista/Norvir. Mais aucune différence sur les graisses et les reins n'a pour l'instant été mesurée. Une étude européenne sur 800 personnes apportera plus d'éléments.

Seconde association, un anti-CCR5 (maraviroc, Celsentri) et une antiprotéase boostée (Reyataz/Norvir). Si l'efficacité est globalement bonne (80 % de charge virale indétectable avec Celsentri donné en une prise par jour, 89 % avec Truvada), un petit nombre de personnes sous Celsentri a connu de faibles rebonds temporaires de leur charge virale (moins de 200 copies/ml). A suivre donc.

Quoi qu'il en soit, les schémas seront choisis en fonction du profil de la personne : son terrain biologique (risque cardio-vasculaire, rénal, etc.), sa sensibilité à tel effet indésirable, la façon dont son organisme élimine (métabolise) chaque médicament. Selon Giovanni Di Perri, les tests, visant à déterminer ces paramètres, pourraient devenir de plus en plus fréquents. On semble donc se diriger, dans un cadre de recommandations générales, vers des thérapies individualisées, à la carte et évolutives.

Recherche vaccinale : elle reste d'actualité !

A-t-on encore besoin d'un vaccin contre le VIH ? La question est souvent revenue à Rome, appelant toujours la même réponse : Oui ! La conférence a débuté par une conférence plénière de Gary Nabel, le directeur de la recherche sur le vaccin au NIAID (l'agence américaine de recherche sur le sida). Thème : une recherche vaccinale au "visage changeant". Info ou... intox ? A-t-on vraiment de nouvelles pistes révolutionnaires ? Les grandes annonces, dès la découverte du virus, ont toujours déçu. Au point que beaucoup d'activistes ont appris à être très méfiants, et que le vaccin ne faisait plus partie de leurs préoccupations quotidiennes... jusqu'en septembre 2009 avec les résultats inattendus de l'essai RV144 mené en Thaïlande. Un essai qui, grande première, démontrait à grande échelle qu'utilisés ensemble deux candidats-vaccins pouvaient réduire modestement (31 %) la transmission du VIH. Depuis, la recherche sur le vaccin a connu une grande activité... restée au second plan médiatique, cachées par les débats et les résultats sur l'effet préventif des antirétroviraux.

Pas d'annonce spectaculaire en matière de vaccin à Rome, et pourtant... Si l'on en croit Gary Nabel, après deux ans de travail, de nouvelles perspectives s'ouvrent. D'abord, les chercheurs tentent de comprendre pourquoi, dans l'essai thaï RV 144, certaines personnes ont été protégées et d'autres pas. Plus fondamentalement, l'un des problèmes pour concevoir un vaccin contre le VIH est qu'il existe de nombreux variants du virus. Il faut donc trouver un "morceau de virus" commun (autrement dit, qui ne varie pas). On sait maintenant que certaines personnes séropositives (10 % à 20 %) possèdent des anticorps qui neutralisent en partie le VIH. Ces dernières années, plusieurs équipes ont étudié ces anticorps. Celle de Gary Nabel en a identifié un, appelé VRC01, qui reconnaît 90 % des variantes du VIH. En étudiant sa structure moléculaire, ils ont découvert toute une série d'anticorps possédant les mêmes propriétés. On les appelle "anticorps largement neutralisants". Ils ont ensuite réussi à comprendre comment le corps pouvait les générer. Gary Nabel donne cette image à propos de cette avancée: un volet fermé, qui s'entrouvre peu à peu sur un paysage inconnu et lumineux.

D'autres pistes sont poursuivies : cibler de nouvelles cellules, les dendritiques, centres d'aiguillage de la réponse immunitaire, uti-

liser de nouveaux fragments de virus (protéines Env, Tat). Certaines recherches n'ont pas encore donné lieu à des études chez l'homme, d'autres oui. Reste qu'au global, la meilleure compréhension des mécanismes de l'infection permet d'élaborer des candidats-vaccins plus précis, à la fois pour les essais préventifs et les vaccins thérapeutiques. Selon Barbara Ensoli, du Centre national sur le sida de Rome, on compte actuellement 50 candidats-vaccins préventifs : 40 sont évalués en phase I (sûreté), 8 en phase IIA (capacité à produire des réponses, première idée de l'efficacité), 2 en phase IIB (validation du concept). Parmi les pistes préventives les plus prometteuses pour éviter l'infection, celle poursuivie par la Française Morgane Bomsel (Institut Cochin, Paris). Son candidat-vaccin, capable de produire des anticorps contre une protéine particulière du VIH, la gp 41 dans les muqueuses du vagin, a donné des résultats très encourageants chez cinq macaques femelles (100 % de protection). Chez la femme, le candidat-vaccin s'avère sûr et capable de produire les anticorps ; reste à savoir s'ils seront protecteurs.

Pour les personnes séropositives, les essais de vaccins thérapeutiques se poursuivent. Un des objectifs serait de pouvoir se passer d'antirétroviraux pour des durées plus ou moins longues. Les candidats-vaccins, là encore, sont variés, malgré un champ moins dynamique que sur le volet préventif. C'est que l'allègement des antirétroviraux, la découverte de la dimension inflammatoire de l'infection et celle de l'effet préventif des traitements (CV indétectable = quasi suppression du risque de transmission) ont modifié le paysage des débouchés possibles des candidats-vaccins thérapeutiques. Certains sont cependant communs avec le préventif, notamment sur les cellules dendritiques. Il faut donc rester prudent : un vaccin, préventif ou thérapeutique, n'est pas pour demain. Les objectifs ont été revus à la baisse : un vaccin à protection partielle (autour de 50 %), qui nécessiterait d'être répété régulièrement, soit plusieurs vaccinations. Et deuxième piste, un vaccin qui ne protégerait pas contre l'infection, mais qui diminuerait la réplication du virus. Ces vaccins pourraient être combinés à d'autres méthodes (antirétroviraux, circoncision, etc.).

Fabrice Pilorgé et Renaud Persiaux

Activation immunitaire et inflammation : un enjeu de long terme

Même sous traitement anti-VIH efficace, les processus d'activation immunitaire et d'inflammation restent un enjeu de long terme sur les complications. Cette question a été largement débattue à Rome par les meilleurs spécialistes mondiaux de la question. Ils étaient invités à faire l'état des lieux sur ce qui reste, malgré l'efficacité des antirétroviraux et un nombre croissant de personnes en succès thérapeutique, un point noir de la progression lente de la maladie à VIH, y compris chez les personnes qui "vont bien". Même en cas de charge virale indétectable, une sur-activation immunitaire persiste. Elle est associée à une inflammation persistante de l'organisme, qui augmente les risques de maladies cardiaques, de survenue de certains cancers ou de vieillissement prématuré. Il reste encore beaucoup d'inconnues pour comprendre ses mécanismes exacts. On sait aujourd'hui que l'activation immunitaire est maximale chez les personnes séropositives ne prenant pas de traitements. Et moindre chez les personnes séropositives traitées, tout en restant en moyenne plus élevée que chez les personnes séronégatives. Le cycle des lymphocytes, notamment les T4, c'est-à-dire la prolifération, la mort, et à nouveau, prolifération, etc., chez les personnes séropositives fatigue le système immunitaire.

Pourquoi cette activation ? Plusieurs causes : la réplication du VIH (même lorsqu'elle est très faible) ; la rencontre avec des microbes comme le CMV (cytomégalovirus) ; le fait que la muqueuse de l'intestin, endommagée par le VIH, laisse passer plus de microbes ;



le mauvais fonctionnement du thymus (la glande qui fabrique les T4) ; une fibrose du tissu lymphoïde (les organes où résident les lymphocytes) ; le syndrome métabolique (mauvais cholestérol – LDL élevé –, "gros ventre" de la lipodystrophie, diabète, résistance à l'insuline, etc.) provoqués par le VIH ou les traitements anti-VIH. Un des spécialistes présents à Rome, Steven Deeks, professeur de

médecine à l'université de Californie, pense que la fibrose du tissu lymphoïde pourrait être un élément central de l'inflammation. Du coup, mieux la comprendre pourrait faire avancer les solutions pour la traiter plus efficacement. On connaît mieux les marqueurs sanguins de l'inflammation (ces molécules qui reflètent une situation dans l'organisme), comme les D-Dimer, l'IL-6, la CRP (protéine C réactive), mais la difficulté est que si certains sont de très bons pronostiqueurs de l'évolution de la maladie et des problèmes à venir, on ne sait pas encore les utiliser ni les manier pour intervenir sur eux. On ne sait pas non plus bien caractériser des sous-groupes de personnes qui possèdent ces marqueurs d'inflammation plus élevés et donc les facteurs de risque. On a pensé à la co-infection VIH et VHC, mais pour l'instant, cela n'a pas pu être établi. Il reste un énorme champ de recherche pour mieux comprendre et surtout pour trouver des solutions sur ce qui sera un enjeu de santé de plus en plus important pour les personnes séropositives qui vieillissent. Des médicaments sont actuellement évalués pour montrer un effet anti-activation ou anti-inflammation dans le VIH. On en attend les résultats avec impatience !

Prep :

quand ce sont les séronégatifs
qui prennent les antirétroviraux



La prise d'antirétroviraux par des personnes séronégatives pour éviter l'infection par le VIH ? C'est le principe de la Prep, un sigle qui veut dire "prophylaxie pré-exposition". L'IAS 2011 a été dominée par les résultats d'essais menés chez les hétérosexuels, avec du Truvada (Gilead) pris tous les jours. Ils montrent des niveaux de protection de 63 % dans une première étude (TDF2, portant sur 1 219 hommes et femmes au Botswana) ; et 73 % dans une seconde étude (Partners Prep, portant sur 4 758 couples séro-différents au Kenya et en Ouganda). Ces niveaux d'efficacité sont tels que certains groupes militants (tels la Global campaign for microbicides) demandent la disponibilité immédiate de ce traitement dans cette indication préventive. On n'y est pas encore, même si les discussions entre Gilead et les agences du médicament ont déjà commencé.

Côté gel vaginal ? Un an après les résultats de l'essai sud-africain CAPRISA 004, qui montrait 39 % d'efficacité, la conférence a connu un fort coup de gueule du réseau des femmes séropositives, sous le slogan : "Where the hell is the gel ?" ("Où diable est passé le gel ?"). En Angleterre, on a même déjà le visuel de la campagne de promotion d'un gel rectal est déjà prêt... alors que le produit n'existe pas encore ! Aux Etats-Unis, les centres de contrôle des maladies ont émis, en février, des recommandations de bonnes pratiques pour l'utilisation de la Prep continue chez les gays, suite à la publication en novembre 2010 des résultats de l'essai Iprex mené sur près de 2 500 gays dans différents pays. Justement, Bob Grant, l'investigateur, en a présenté à Rome les résultats détaillés. Il rapproche l'efficacité obtenue avec une bonne observance (au moins 4 prises sur 5) de celle des deux essais chez les hétéros : 73 %. Il met en avant des analyses complémentaires sur environ 200 participants, qui suggèrent une protection de 87 % lorsque les personnes ont de forts niveaux de Truvada dans le sang. Beaucoup critiquent la faiblesse de ces analyses a posteriori, opposant que les résultats globaux, ceux dans la vraie vie, ne montrent qu'une protection de 42 %. Il faudra y revenir et en discuter, notamment au regard du projet français Ipergay de Prep "à la demande" (intermittente). D'ailleurs, ces résultats, très reliés à l'observance, plaident justement pour

ce format plus souple...

et pour un accompagnement hyper renforcé en termes d'observance ! En

Angleterre, toujours, il se prépare également

une offre pilote de pack de prévention pour les gays incluant une prise journalière de Truvada, dans des cliniques spécialisées dans les IST. Sans financement pour l'instant. Ce programme répondrait à certaines questions "en situation réelle", notamment l'impact d'une prise de Truvada sur l'utilisation des préservatifs. Dans Iprex (qui comparait deux groupes : un avec le traitement, l'autre avec placebo, sans produit actif), aucune baisse d'utilisation des préservatifs n'était observée, même si les personnes étaient persuadées de recevoir le produit actif. Mettre à disposition une Prep devant se prendre quotidiennement alors que les études ont montré que les variations d'observance mettent en péril son efficacité pose question. Sheena Mc Cormack, responsable du projet anglais, estime qu'Ipergay, parce qu'il évalue une Prep intermittente (à la demande), c'est-à-dire selon les besoins et l'activité sexuelle, est justement le chaînon manquant.

Des chercheurs ont questionné des gays recrutés via Facebook... La moitié se dit intéressée pour utiliser la Prep, sans que cela ne change forcément leurs comportements de prévention. Un sur trois pense cependant que la mise à disposition de la Prep pourrait augmenter la pression pour avoir des rapports sexuels sans préservatifs. Les plus intéressés ? Ce sont ceux qui déclarent avoir le plus de plaisir avec le sexe anal sans préservatif, qui ont le plus de pressions pour avoir des rapports non protégés, ou qui sont le plus confiants dans son efficacité. Cela souligne, là encore, que la mise à disposition de la Prep devra s'accompagner d'un dispositif très structuré d'accompagnement et de soutien des utilisateurs.

En attendant, le consensus des chercheurs et militants est : pas d'utilisation pour l'instant des Prep hors essai clinique et hors suivi médical, car on ne connaît pas avec certitude leur niveau d'efficacité et encore moins comment elles pourraient être utilisées dans la vraie vie par les gays... C'est précisément ce que ce propose, entre autres, d'évaluer Ipergay...



Rilpivirine : avis positif de l'Agence européenne du médicament

Ce nouveau non nucléoside développé par Janssen s'utilise à la dose 25 mg en une prise par jour. Formulée seule, la rilpivirine sera commercialisée en Europe sous le nom Edurant (comme aux Etats Unis). Combinée avec Truvada (emtricitabine et ténofovir), la rilpivirine sera commercialisée en Europe sous le nom Eviplera (Complera aux Etats-Unis). Ce comprimé "tout en un" fait l'objet d'un partenariat entre Janssen et Gilead. Eviplera est la deuxième trithérapie en un comprimé par jour, après Atripla. Dans les essais, menés sur 1 350 personnes n'ayant jamais pris de traitement, la rilpivirine semble un peu moins puissante que Sustiva si la charge virale est élevée et il y a eu plus de résistances du virus créées avec la rilpivirine. L'avis rendu le 22 septembre 2011 restreint son usage chez les personnes n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral et ayant au maximum 100 000 copies/ml de sang ; il devra être définitivement validé par la Commission européenne. Cependant, la rilpivirine semble provoquer beaucoup moins d'effets indésirables que Sustiva (moins de troubles cutanés, de troubles psys (vertiges, cauchemars), de troubles lipidiques (anomalies des niveaux de graisses dans le sang). Ce que semblent confirmer les données à 96 semaines (22 mois) présentées à Rome. Comme pour tout nouveau médicament, une surveillance après l'autorisation de mise sur le marché (post-AMM) doit permettre de s'en assurer et de découvrir d'éventuels effets indésirables non signalés jusqu'alors.

Viramune XR approuvé en Europe

La formulation à libération prolongée de ce non nucléoside (névirapine) a été approuvée fin septembre par la Commission européenne. Viramune XR (eXtended Release) se prend une fois par jour (1 comprimé de 400 mg) alors que la forme classique devait se prendre deux fois par jour (1 comprimé de 200 mg matin et soir, même si certains médecins autorisaient la prise en une seule fois, soit deux comprimés). Cette décision permet sa commercialisation dans les 27 pays membres de l'Union européenne pour une prise unique quotidienne avec plus de sécurité d'efficacité. Date et prix de commercialisation en France n'ont pas été communiqués. Cette formulation XR fait l'objet d'un nouveau brevet, et la question de son génériquage au Sud, où la névirapine est très utilisée, reste entière.

Lersivirine : une petite nouvelle

C'est une petite nouvelle (UK-453,061) développée par ViiV Healthcare, un non nucléoside (comme Viramune, Sustiva et Intelence). L'étude de détermination de dose (500 mg ou 750 mg) menée chez 195 personnes n'ayant jamais pris de traitement la comparait à l'efavirenz, en association au Truvada. Résultat ? A 48 semaines, 79 % des participants prenant la lersivirine avaient une charge virale indétectable, contre 89 % avec Sustiva (pas différent sur le plan statistique). La lersivirine pourrait être moins performante que Sustiva quand la charge virale initiale est élevée, ce qui devra être confirmé. Elle semble mieux tolérée, avec moins d'effets neuropsychiques, mais plus de nausées (modérées), et ne pas perturber les niveaux de graisses du sang. La dose retenue est 750 mg pour les études de phase III.

Dolutégravir : les bons résultats préliminaires

Cette anti-intégrase de nouvelle génération développée par Viiv Healthcare semble puissante et bien tolérée en une prise par jour, selon les résultats d'une étude récente. Celle-ci comparait trois doses (10 mg, 25 mg ou 50 mg) à l'efavirenz (Sustiva) chez 205 personnes n'ayant jamais pris de traitement anti-VIH. Après 48 semaines, 88 à 91 % (selon la dose prise) des personnes avaient une charge virale indétectable avec le dolutégravir, contre 82 % avec Sustiva, ce qui est considéré comme similaire sur le plan statistique. Le dolutégravir semble réduire la charge virale plus vite que Sustiva (à 16 semaines, plus de 90 % des personnes avaient une charge virale indétectable, contre 58 % sous Sustiva). Il ne produit pas les symptômes neuropsychiques et les éruptions cutanées qui sont courants avec Sustiva. La dose de 50 mg a été retenue pour des essais de phase III, ceux qui permettront la commercialisation si leurs résultats sont bons. Depuis février dernier, Viiv évalue un comprimé de trithérapie "tout en un", le 572-Trii, qui contient le dolutégravir et Kivexa (lamivudine et abacavir).