

# Un bond dans la prévention, un pas vers la guérison

**À Rome, la recherche en prévention s'est encore hissée d'un cran, avec de nouveaux résultats, de ceux qui pourraient changer le cours de l'épidémie. Si l'optimisme reste prudent, il pousse déjà les chercheurs vers l'objectif ultime : guérir l'infection.**

**A**u cœur du bel été romain, « *un changement de donne* » s'est opéré dans la lutte contre le sida, selon le président de l'International AIDS Society (IAS), Elly Katabira. Avec ses 7 482 participants originaires de 142 pays, la 6<sup>e</sup> Conférence de l'IAS sur la pathogénèse, le traitement et la prévention du VIH, qui s'est tenue dans la capitale italienne du 17 au 20 juillet, semble en effet annoncer un tournant. Notamment grâce à des résultats importants concernant la prophylaxie préexposition (PrEP), objet de deux nouveaux essais concluants.

Dénommés TDF2 et Partners PrEP, ces essais montrent l'efficacité préventive d'antirétroviraux oraux pris de manière continue chez les hétérosexuels africains. Une bonne nouvelle après l'échec de l'étude FEM-PrEP, menée auprès de femmes africaines et interrompue en avril dernier. Et une confirmation d'iPrEx, essai international ayant montré une efficacité de 42 % chez les homosexuels masculins. Ce taux est monté à 92 % chez les participants ayant suivi au mieux leur traitement...

Des résultats importants, mais qui ravivent les débats sur cette stratégie préventive, notamment en France, où un premier essai de PrEP, Ipergay, sera lancé en novembre prochain (lire p. 20). En toile de fond, la crainte que l'efficacité biologique (*efficacy*) ne se traduise pas par une efficacité dans la vie réelle (*effectiveness*). Entre autres questions : qu'en sera-t-il de l'observance ? Cette stratégie favorisera-t-elle les rapports non protégés, au risque d'aboutir à l'effet inverse de celui escompté ?

**La circoncision efficace en vie réelle.** Ces interrogations semblent s'éloigner pour la circoncision masculine. Menée par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) dans le township d'Orange Farm, près de Johannesburg (Afrique du Sud), une étude montre une bonne acceptation de la circoncision par la population, sans amoindrir le recours au préservatif. Résultat sans appel : la circoncision est efficace à 76 %, les nouveaux cas de séropositivité auraient été de 58 % plus nombreux chez les hommes sans cette intervention.

Jusqu'alors, cette efficacité n'avait été démontrée que lors d'essais randomisés. Des résultats jugés assez convaincants cependant par l'Organisation mondiale de la santé pour qu'en 2007 elle recommande aux pays les plus touchés, notamment africains, d'intégrer la circoncision dans leurs programmes de prévention. Une démarche alors jugée un peu hâtive par plusieurs experts. Quatre ans plus tard, elle apparaît enfin fondée.

**La guérison, vers une recherche au grand jour.** Nouvel horizon pour la recherche : le traitement curatif, qui ne paraît plus si irréaliste depuis l'annonce du « patient de Berlin ». Atteint d'une leucémie, cette personne séropositive a été guérie de ses deux maladies par une greffe de moelle osseuse (issue d'un donneur présentant une mutation génétique qui empêche le VIH de pénétrer dans ses cellules grâce à une anomalie de l'une de ses protéines d'enveloppe cellulaire). Rien de moins qu'une « preuve de concept » : il est possible de débarrasser l'organisme du virus. Mais rien de plus, car l'opération est impossible à généraliser en raison de sa lourdeur. C'est dans ce contexte qu'une trentaine d'experts et plusieurs organismes (dont l'IAS, l'ANRS et Sidaction)<sup>1</sup> ont lancé depuis Rome l'initiative « Towards an HIV Cure » (lire p. 14). Objectif : la mise au point d'un traitement réprimant le virus en l'absence de trithérapie, voire l'éliminant de l'organisme. Plusieurs voies d'approche : étude des patients « contrôleurs élite », de premiers médicaments déjà testés, thérapie génique... Si la recherche dans ce domaine s'annonce de longue haleine, « *c'est le bon moment pour l'accélérer* », juge le prix Nobel de médecine Françoise Barré-Sinoussi, à la tête de l'initiative. C'est en juillet 2012, lors de la Conférence internationale sur le sida qui se tiendra à Washington (États-Unis), que les experts dévoileront leur feuille de route. Celle d'un chemin qui est bel et bien parti de Rome. ●

<sup>1</sup> Les autres organismes sont : Amfar, EATG, Treatment Action Group, ITPC et les NIH.



# « Traiter les personnes séropositives d'abord pour elles »

*Si les effets préventifs des traitements sont plus que jamais sur le devant de la scène des conférences internationales, cela ne va pas sans interrogations majeures. C'est ce que souligne Éric Fleutelot, directeur général adjoint international de Sidaction.*

« C'est une véritable révolution. » C'est avec ces mots, très forts dans la bouche de ce militant historique de la lutte contre le sida, que le directeur général adjoint international et porte-parole de Sidaction, Éric Fleutelot, a commencé son intervention. C'est une révolution pour les personnes vivant avec le VIH d'avoir la confirmation par de récents résultats (essai HPTN 052) que traiter les personnes séropositives prévient la transmission du VIH si la réplication virale est sous contrôle.

Dans les faits, cela signifie traiter plus tôt, au-dessus de 350 CD4/mm<sup>3</sup> de sang, voire au-dessus de 500 CD4/mm<sup>3</sup>. En théorie, les bénéfices pourraient être doubles : prévenir la transmission et favoriser une meilleure santé et un meilleur pronostic vital pour les patients. « Il est primordial de démontrer le bénéfice individuel », souligne cependant Éric Fleutelot. Or il pourra différer selon les premières lignes de traitement disponibles, les moins toxiques et les plus faciles à prendre n'étant pas encore accessibles à tous.

Pour lui, l'espoir suscité par le Tasp (Treatment as Prevention) est contrebalancé par la crainte de manquer une opportunité unique. L'accès au traitement, si durement acquis, très insuffisant dans les pays pauvres, pourrait être mis en péril. De retour du Burundi, Éric Fleutelot rapporte que « seul un tiers des personnes qui devraient être sous traitement dans ce pays le sont ; ce qui représente 23 000 personnes sur un total de 250 000 ». Le premier défi n'est-il pas de mettre toutes les personnes qui ont moins de 350 CD4/mm<sup>3</sup> sous traitement ?

Le porte-parole de Sidaction rappelle que pour que le Tasp soit une réussite, il faut lutter contre la discrimination et pour le droit des personnes séropositives. « Débuter un traitement doit toujours être un choix éclairé en ce qui concerne les bénéfices pour la personne et en termes de santé publique », insiste-t-il.

Si l'utilisation des traitements en prévention est une notion connue, comme pour la transmission verticale du VIH, l'essai HPTN 052 pourrait marquer un tournant dans la prévention des transmissions sexuelles. C'est aussi une très bonne occa-



© IAS/Marcus Rose/Worker's Photos

sion pour aborder la question de la sexualité des personnes vivant avec le VIH. Il faut, affirme Éric Fleutelot, avec le cadre qui nous est donné, « mieux dépister, mieux suivre les personnes, mieux cibler les groupes les plus exposés » et pour cela prendre en compte l'ensemble des données existantes, depuis les stratégies de prévention nouvellement mises en avant jusqu'au contexte local et individuel.

Une thématique présente dans l'ensemble des conférences scientifiques de cette année et qui ne devrait pas quitter la scène avant que les recommandations pratiques tant pour la prévention que pour le traitement ne soient émises. ●

## Objectif éradication : mobiliser tous les acteurs

Le 18 juillet, les membres de l'initiative « Towards an HIV Cure » ont appelé à l'accélération des recherches sur l'éradication du virus au travers d'une déclaration commune : *The Rome statement for an HIV cure*. Objectifs : reconnaître officiellement l'importance de ces stratégies, que ce soit sur le plan thérapeutique ou préventif, stimuler la recherche multidisciplinaire sur ce thème et encourager les parties prenantes (institutions publiques, scientifiques, société civile, industrie,...) à s'impliquer dans cette initiative. Les avancées de la recherche sur le VIH ont en effet permis de faire émerger la possibilité d'une guérison tout au moins « fonctionnelle » de l'infection : arriver à contrôler le virus au point de pouvoir se passer de tout traitement. Aujourd'hui, les traitements élaborés afin de contrôler la réplication du VIH ne le permettent pas. En cause : la persistance du virus sous une forme latente dans des cellules infectées du système immuni-

taire et sa présence dans certains tissus (cerveau, intestin, etc.), que les médicaments n'arrivent pas à atteindre. C'est pour relever ce défi de l'éradication qu'un comité scientifique réunissant les experts en ce domaine, présidé par la Pr Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine 2008, et le Pr Steven Deeks, de l'Université de Californie, travaille à la réalisation d'une stratégie globale. À ce groupe est associé un comité consultatif, ayant un rôle de support et lobbying. Il est constitué par diverses institutions et organisations non gouvernementales, déjà impliquées dans l'initiative, dont Sidaction. Rendez-vous à Washington en 2012 pour la présentation de cette stratégie.

Paola De Carli

Pour en savoir plus :  
[www.iasociety.org](http://www.iasociety.org)

## PED : des priorités spécifiques

Le Pr Serge Eholié, clinicien à Abidjan (Côte d'Ivoire), rappelle quelques « réalités » du contexte et des contraintes dans les pays en développement (PED) et plus particulièrement en Afrique subsaharienne. Sur les 6,6 millions de personnes séropositives sous traitement antirétroviral (ARV) dans le monde (réparties dans 19 000 sites de prise en charge), 4,5 millions vivent en Afrique subsaharienne. Si trente pays africains ont amorcé le retrait du médicament D4T en première intention pour le remplacer par de l'AZT ou du TDF, mieux tolérés et moins toxiques, signe de l'amélioration de la qualité des molécules dispensées, de nombreux progrès sont encore nécessaires en termes d'accessibilité. La couverture en ARV, de 36 % en moyenne dans les pays à faibles et moyens revenus, est encore très faible. De plus, elle est hétérogène, comme le souligne Serge Eholié : « *La plupart des pays d'Afrique de l'Ouest couvrent moins de 30 % des besoins en ARV.* » Enfin, si le seuil recommandé par l'OMS pour amorcer un traitement est de 350 CD4/mm<sup>3</sup> de sang, l'immunité moyenne (dans huit pays africains) au moment de l'initiation effective du traitement est de 136 CD4/mm<sup>3</sup>. Outre ces problèmes, l'accès aux traitements de seconde ligne ou à des combinaisons de médicaments à dose fixe, plus

faciles à prendre, est aussi à améliorer. Côté suivi biologique de l'infection et suivi de l'efficacité du traitement, l'accès à la mesure de la charge virale reste très insuffisant, l'objectif à l'échelle internationale étant de pouvoir proposer une charge virale par an à chaque patient sous traitement (en France, une mesure est recommandée tous les trois mois la première année de traitement, puis tous les six mois). Le clinicien rappelle un facteur clé qui consiste en « *des ressources humaines formées et disponibles* ».

En conclusion, Serge Eholié aborde le problème crucial des ressources financières. Les coûts des ARV et des appareils et réactifs de biologie pour les pays africains doivent encore baisser afin de s'adapter à l'augmentation du nombre de personnes dépistées, certaines étant immédiatement éligibles au traitement. Il en appelle à la gratuité du transport et des consultations pour éviter l'abandon de traitement. Le praticien souligne la dépendance financière quasi totale (90 %) des pays africains vis-à-vis des bailleurs internationaux et interpelle les gouvernements africains pour une augmentation de leurs engagements financiers à l'égard de la prise en charge du VIH.

Julie Langlois



Manifestation pour que l'Italie honore ses promesses.

## Quand le test vient au patient

Deux présentations ont relaté des expériences kényanes et ougandaises du programme « Home Based Testing ». Il s'agit de conseils et de tests proposés au sein des foyers, à tous les membres de la famille. Objectif : élargir l'accès au dépistage dans des zones à forte prévalence (jusqu'à 30%) et atteindre des personnes jamais dépistées pour le VIH. Les participants sont sensibilisés aux questions de prévention, notamment aux bienfaits du traitement du partenaire séropositif dans le cas des couples sérodifférents. Ces initiatives permettent une prise en charge précoce bénéfique pour les patients. En Éthiopie, un programme a intégré conseils et dépistage à la consultation et aux soins « de base » habituellement proposés dans les centres de santé primaire. Résultat : une meilleure couverture du dépistage du VIH, sans diminution du recours aux soins de base, voire une augmentation des consultations pour les autres IST et de la fréquentation du Plan-

ning familial (20000 consultations au Planning familial effectuées entre septembre 2009 et juin 2010, contre environ 16000 avant ces services). Malgré la mise en place d'initiatives locales, il reste de nombreux défis à relever, notamment sur le front du dépistage précoce du VIH chez les enfants nés de mères séropositives. En effet, il nécessite plusieurs visites « mère-enfant » pour le conseil, le prélèvement puis le rendu du résultat. Une équipe du Malawi rapporte qu'en dépit de la mise en place d'une information et d'un accompagnement renforcé des mères sur l'importance de ce dépistage, plus de 30% des enfants sont perdus de vue avant qu'ils ne fassent le test. Et pour ceux qui sont venus réaliser ce premier test, avec un résultat positif, le taux de retour au centre de santé pour confirmation et démarrage d'une prise en charge est seulement de 64%.

J. L.

## Ralentir la progression du VIH en traitant l'herpès

L'infection par le VIH est étroitement liée aux autres IST, dont la plus répandue est l'herpès génital causé par le virus HSV-2. En Afrique, entre 70% et 90% des personnes infectées par le VIH-1 sont aussi porteuses du HSV-2. Une étude menée en Ouganda démontre, après 48 semaines, le bénéfice d'un traitement préventif par l'acyclovir, un antiviral actif contre l'herpès. En plus de son action préventive sur les crises herpétiques, cette prophylaxie permet de ralentir de 27% l'évolution de l'infection à VIH (en neutralisant HSV-2, l'acyclovir évite d'accroître l'état inflammatoire et le déficit immunitaire

liés au VIH, ce qui atténue l'augmentation de la charge virale et la diminution du taux de CD4). Pour les patients, ce traitement permet de retarder la mise sous ARV et, en termes de santé publique, le bénéfice est de diminuer les risques de transmission des deux virus. D'autres études sont en cours, notamment avec le valacyclovir, traitement voisin de l'acyclovir, mais plus pratique d'utilisation (efficace à une dose moindre et en une seule prise par jour au lieu de deux comprimés quotidiens). Celles-ci semblent montrer une meilleure efficacité de cette molécule pour ralentir l'évolution de l'infection par le VIH.

J. L.



## Simplification de la mesure du taux de CD4

Après l'annonce de la séropositivité, la première mesure du taux de CD4 est une étape clé du suivi des patients. De ce résultat dépendra la décision de débuter le traitement antirétroviral (si la mesure est inférieure ou supérieure à 350/mm<sup>3</sup> de sang, selon les recommandations de l'OMS). Il existe depuis peu des appareils « point of care » de mesure du taux de CD4, peu onéreux et très pratiques d'utilisation en milieu isolé, par des équipes non spécialisées en biologie. Un modèle, Pima<sup>®</sup>, fabriqué par Alere, est commercialisé. Et deux autres (Zyomyx et Daktari), en développement, devraient être disponibles d'ici un ou deux ans. Deux études menées au Mozambique et

en Afrique du Sud sur l'utilisation du Pima<sup>®</sup> concluent à l'intérêt de cet appareil. D'une part, il permet de réaliser la mesure du taux de CD4 juste après l'annonce. Ce qui améliore nettement la rétention des patients dans le circuit de soins (augmentation de 26% du nombre de personnes revenant consulter au plus huit semaines après leur dépistage). D'autre part, cela s'avère aussi coût-efficace que la cytométrie de flux (technique de référence pour la mesure du taux de CD4) à partir de 3 000 tests par an effectués sur le même appareil. C'est un investissement justifié dans les zones de forte prévalence.

J. L.



## Cancer anal : pour un suivi efficace

En population générale, le cancer anal est rare (environ 3 % des cancers du gros intestin) et touche plus particulièrement les femmes âgées de plus de 60 ans. Sophie Grabar, épidémiologiste à l'Inserm (Paris) et membre du comité scientifique et médical de Sidaction, présente des résultats issus d'une étude collaborative entre la cohorte hospitalière de patients infectés par le VIH (FHDH-ANRS CO4) et les registres des cancers français (Francim). Ils montrent que les hommes homosexuels séropositifs ont 100 fois plus de risque de développer un cancer anal que les personnes séronégatives. Les hommes hétérosexuels vivant avec le VIH ont 50 fois plus de risque que les séronégatifs et les femmes séropositives près de 15 fois plus que celles séronégatives. Les antirétroviraux n'ont aucun effet bénéfique sur l'incidence de ce cancer qui a augmenté depuis l'arrivée des combinaisons antirétrovirales : passant chez les patients homosexuels de 15 pour

100 000 personnes-années en 1992-1996 à 95 pour 100 000 personnes-années en 2005-2008. Ces résultats confirment l'urgence à développer des programmes de dépistage du cancer anal. Généralement diagnostiqué à un stade avancé, ce cancer progresse lentement. Seuls des examens médicaux réguliers permettent de détecter et traiter précocement les lésions précancéreuses. « *Les recommandations actuelles du rapport Yeni 2010 sont de réaliser un examen proctologique annuel avec toucher rectal et anoscopie chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux, rappelle Sophie Grabar. Mais il est probable que ces recommandations soient encore trop peu suivies et méritent d'être mieux connues et appliquées.* »

Sophie Lhuillier



© Steve Forrest/Workers' Photos

# Pouvons-nous stopper l'épidémie ?

**La table ronde « Can we end the epidemic? », organisée le 20 juillet, a réuni des personnalités de la lutte contre le sida pour deux heures de débats sur le passage des données scientifiques à la mise en œuvre de politiques publiques. Extraits.**

« Les décisions de santé publique doivent être fortes, basées sur des résultats scientifiques solides, a affirmé Anthony Fauci, directeur du National Institute of Health (États-Unis). Rien ne sert d'énoncer des recommandations que l'on ne peut pas mettre en œuvre ! » Paul De Lay, directeur adjoint de l'Onusida, a souligné que « les stratégies pensées, aussi simples puissent-elles paraître, sont rarement faciles à mettre en œuvre ». Stefano Bertozzi, directeur du département « VIH » de la Gates Foundation, a de son côté précisé qu'il existe une différence entre ce qui est d'une « absolue évidence pour les scientifiques et ce qui est vraiment faisable sur le terrain ». Car de nombreux obstacles existent. « La stigmatisation, notamment celle des comportements sexuels, est le premier combat à mener », a insisté ainsi Robert Grant, coresponsable de l'essai iPrEx à San Francisco (Université de Californie). « Le respect des droits humains est un problème à résoudre au plus vite », a affirmé en écho Memory Sachikonye, du Global Network of People living with HIV (GNP+).

Par ailleurs, il ne faut pas oublier que toute politique publique doit se mettre en place sur un terrain déjà occupé par les orientations précédentes. Helen Rees, directrice du Wits Reproductive Health and HIV Institute (Afrique du Sud), a souligné que dans son pays, le plan VIH pour les années 2011-2015 a été déterminé en décembre 2010. Difficile de tout remettre en cause, même si les données rendues publiques ces dernières semaines invitent à réviser les stratégies de prévention... Elle a précisé qu'il semble nécessaire d'établir des priorités d'actions et « dans les pays du Sud, de commencer par suivre les recommandations actuelles et de permettre un vrai accès au traitement ». Pour l'OMS, qui doit énoncer des recommandations mondiales, la tâche s'annonce compliquée. La multiplication des données en prévention nécessite un travail de coordination. Cherchant à déterminer ce qui sera le plus approprié à chaque contexte, Gottfried Hirschall, directeur du département « VIH » de l'OMS, interroge : « Comment allons-nous synthétiser tout cela ? »

Sophie Lhuillier et Marc Dixneuf

# L'hyperactivation immunitaire en cause

**Depuis la 17<sup>e</sup> Conférence mondiale sur le VIH, organisée à Mexico en 2008, l'hyperactivation chronique du système immunitaire des personnes séropositives n'est plus vue comme une conséquence, mais comme une cause de la gravité de la maladie. Un changement qui entraîne de nouveaux travaux de recherche.**

**L**e VIH induit une activation chronique du système immunitaire, qui est à l'origine de la progression vers le stade sida. Les personnes séropositives, même sous traitement antirétroviral efficace, permettant le contrôle de la charge virale et un ralentissement de l'évolution de l'infection, en présentent les signes. Ceux-ci entraînent un état inflammatoire de l'organisme et contribuent à la perte des lymphocytes CD4 et au vieillissement prématuré du système immunitaire. Ce dernier se fatigue à force d'activation. Conséquences : plus de cancers, de risques cardio-vasculaires et de maladies opportunistes. Bien que ce phénomène soit désormais considéré comme une problématique centrale, aucun médicament n'existe encore pour le contrer. De plus en plus de chercheurs, comme le programme de la 6<sup>e</sup> Conférence de l'IAS l'a montré, se penchent sur la question afin de comprendre les mécanismes qui sont à l'origine de cette activation persistante.

**Une stimulation perpétuelle des défenses.** Dans sa présentation, synthétisant les découvertes des trente dernières années sur la pathogénèse du VIH, Michaël Lederman, du Center for AIDS Research à Cleveland (États-Unis), a cité plusieurs éléments qui pourraient être corrélés à cet emballement des défenses de l'organisme. La réplication du VIH entraînerait, même à bas bruit, une activation de l'immunité innée et adaptative. L'immunodéficience permettrait le développement de micro-organismes stimulant perpétuellement les défenses. La translocation microbienne au niveau de la barrière intestinale, conséquence d'une protection naturelle abîmée permettant le passage des bactéries, participe aussi à maintenir le système en alerte... Le rôle aggravant des antirétroviraux, par leurs effets sur les tissus lymphoïdes (les lipodystrophies, notamment, qui sont dues à une inflammation des tissus adipeux), a également été évoqué à l'IAS. L'étude de l'origine de l'hyperactivation du système immunitaire passe actuellement par une analyse des marqueurs de l'inflammation. En effet, les lipopolysaccharides (LPS) font par exemple partie de la composition des bactéries et permettent d'évaluer la translocation bactérienne. Et certains éléments chimiques, tels que les cytokines, sont produits par l'organisme en cas d'inflammation.

L'importance de l'hyperactivation du système immunitaire se mesure notamment dans les modèles naturels de protection contre le sida. En effet, « *le singe vert d'Afrique, par exemple, infecté par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV), ne développe pas de sida. Pourtant, le virus se réplique chez lui aussi activement et continuellement que le VIH chez l'homme* », explique Michaela Müller-Trutwin, de l'Institut Pasteur (Paris), qui a fait une présentation sur les hôtes naturels lors de la Conférence de Rome. « *Et ce dernier ne présente aucun signe d'hyperactivation immunitaire anormale au cours de l'infection.* » Un ensemble de données qui explique pourquoi la thématique appelle aujourd'hui de nouvelles études. Des travaux qui pourraient mener à l'élaboration de traitements pour lutter contre l'hyperactivation du système immunitaire et ainsi ralentir, voire bloquer, l'évolution dans l'organisme de l'infection par le VIH. ●



Michaela Müller-Trutwin



# PrEP, une recherche avec des hauts et débats

**2010-2011, un renouveau de la prévention ? Assurément oui, au vu des résultats rendus publics à Rome. Des études qui renforcent la place du traitement, notamment avec la PrEP destinée aux personnes séronégatives. Mais au-delà de l'optimisme suscité par cette recherche en plein boom, les débats passionnés se poursuivent, notamment en France.**

La prophylaxie préexposition (PrEP) s'est attirée tous les regards lors de la Conférence de Rome. Et pour cause : ce sont les résultats de quatre grandes études qui ont été rendus publics ! Trois sur quatre ayant une conclusion positive (voir tableau p. 23). Toutes ont été menées contre placebo et ont porté sur divers groupes : homosexuels masculins, hétérosexuels, couples sérodifférents. Leur point commun était un traitement à prendre de manière continue, à raison d'un comprimé par jour. Si ces résultats sont globalement salués par les chercheurs, l'idée d'une prise quotidienne, qui rappelle

la trithérapie prescrite aux personnes infectées, est accueillie avec réserve par plusieurs experts.

**Évaluer l'adhérence au traitement.** « *Il faut évoluer vers d'autres schémas de PrEP, car ce que nous avons là n'est pas adéquat dans la vie réelle* », estime le Pr Jean-Michel Molina, en charge des essais cliniques à l'ANRS. « *Le problème majeur avec la PrEP sera l'adhérence au traitement* », estime-t-il. À première vue, cette adhérence semble globalement élevée dans les essais menés à ce jour. Mais au-delà du cadre de la recherche, Jean-Michel Molina juge plus réaliste l'idée d'un traitement « à la demande » (« *coital treatment* » en anglais), pris selon la prise de risque. Une stratégie confortée par des études conduites chez l'animal.

C'est ce régime intermittent que s'apprête à évaluer l'ANRS dans l'essai Ipergay, qui débutera en novembre 2011 (lire encadré p. 21). Son protocole : deux groupes équivalents de volontaires homosexuels séronégatifs, en double aveugle (ni le participant ni le médecin ne connaîtront le groupe d'appartenance). Le premier groupe recevra l'antirétroviral Truvada®, l'autre un placebo, et ce sur une période allant de quatorze à trente-huit mois. Ces comprimés devront être pris à raison de deux avant le premier rapport sexuel, un toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle et un après le dernier rapport. Critère primaire d'évaluation : le nombre d'infections dans chaque groupe.

**Prévention renforcée.** En l'occurrence, placebo ne signifiera pas seulement comprimé inactif. La PrEP « *ne doit pas être vue "à la place de", mais "en plus de"* », indique Jean-Michel Molina, qui sera l'investigateur principal d'Ipergay. Car en plus de ces comprimés, tous les participants auront accès à un suivi renforcé : dépistage régulier du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles (IST), traitement précoce en cas d'infection, encouragement à utiliser des préservatifs, accès facilité au traitement postexposition (TPE), etc. C'est au sein de ce « *pack préventif* », et seulement là, que « *la PrEP a sa place à trouver* », insiste le Pr Molina.

## Un risque de relâchement ?

Les résultats d'iPrEx et de Partners PrEP apaisent momentanément les craintes : il n'y a pas eu de compensation des risques chez les participants. Au contraire, le nombre de rapports sexuels non protégés a reculé, chez les personnes traitées comme chez celles sous placebo. Mais qu'en sera-t-il dans la vie réelle, en l'absence de placebo, lorsque la PrEP sera plus largement disponible et d'emblée présentée comme efficace ? C'est la question que s'est posée l'équipe de Susan Buchbinder, de l'université de Californie (San Francisco, États-Unis).

En marge d'iPrEx, les chercheurs ont interrogé des non-participants sur leur attitude de prévention s'ils avaient accès à une PrEP aussi efficace que dans l'essai. Résultat : 75% des répondants déclarent qu'ils ne modifieraient pas leurs pratiques, 8% indiquent même qu'ils utiliseraient plus de préservatifs. Mais 7% avouent qu'ils y recourraient moins et 33% craignent une pression accrue pour des rapports non protégés. « *C'est une stratégie pleine de promesses, mais il faudra être très vigilant quant à une éventuelle compensation des risques* », conclut l'équipe.



« Personne n'a le sentiment que la PrEP sera la PrEP seule, cela fait partie d'une stratégie de prévention plus globale », renchérit François Berdougou, coordinateur du collectif TRT-5. « C'est une donnée très importante : l'offre de PrEP dans les essais et, a fortiori, dans la vie réelle, ce doit être la PrEP et la prévention renforcée. » Ipergay pourrait être « une occasion que se structure une offre de santé sexuelle » en France, ajoute François Berdougou. Souvent jugée insuffisante, son renforcement constitue l'un des objectifs du plan national de lutte contre le VIH/sida 2010-2014.

Malgré cette prévention renforcée, la question du placebo provoque des remous, ravivés par les résultats d'iPrEx. Si les investigateurs d'Ipergay justifient le placebo par le fait qu'il s'agit d'une nouvelle stratégie de PrEP et qu'il évite un accroissement des rapports à risque, d'autres considèrent que ce type de comparaison n'est plus à l'ordre du jour. Pour des raisons éthiques, mais également d'observance.

La question de l'observance dans la vie réelle « ne pourra pas être tranchée de manière satisfaisante par une étude dont les participants ne savent pas s'ils ont reçu une intervention efficace ou son placebo », ont jugé en juillet des chercheurs américains dans *The Lancet*, revue médicale de premier rang. Plutôt que des essais contre placebo, ils proposent de comparer diverses stratégies, par exemple une PrEP à la demande et une PrEP continue. Une idée déjà rejetée par les responsables d'Ipergay, qui évoquent le nombre trop important de volontaires nécessaires à un tel essai.

L'option du placebo peut dès lors se ramener à un seul choix : en l'état des connaissances, le traitement continu, efficace biologiquement, est-il acceptable dans la vie réelle ? Ou ne s'agit-il que d'une « preuve de concept » ouvrant la voie à d'autres recherches et non à une plus large application ? Si l'ANRS a opté pour la seconde solution, c'est vers la première que penchent des chercheurs londoniens du Medical Research Council.

**iPrEx jugé suffisant par des chercheurs britanniques.** Cette équipe prépare un essai diamétralement opposé à Ipergay :

une étude dite « ouverte » (sans placebo), portant sur un traitement continu. « Il s'agit d'appliquer les résultats d'iPrEx au Royaume-Uni », affirme d'emblée Sheena McCormack, en charge du projet. Si elle voit le jour – l'équipe ne dispose pas encore des fonds nécessaires –, cette étude, que la chercheuse espère débiter « fin 2011, début 2012 », portera d'abord sur 500 volontaires homosexuels, avant d'être étendue à 5 000. « Quand les gens savent qu'ils ont une molécule active, ils ont plus envie de la prendre », explique la chercheuse pour défendre l'absence de placebo. Mais elle ne se fait pas d'illusions quant à la prise en continu. « Je pense que certaines personnes l'utiliseront en fonction du risque. », reconnaît-elle. « Traitement "à la demande" ou "en continu", il n'y a qu'une manière qui importe : celle que les gens utiliseront dans la vie réelle », estime pour sa part Christian Andréo, directeur des actions nationales de l'association Aides.

Au fil de l'entretien, Sheena McCormack rejoint peu à peu les partisans du traitement à la demande : « Les personnes séropositives peuvent généralement vous dire quand elles ont été contaminées. Dès lors, cela n'a peut-être pas tant de sens

## Ipergay cet automne

L'essai Ipergay (Intervention préventive de l'exposition aux risques avec et pour les gays) devrait commencer en novembre. D'abord par une phase pilote portant sur 300 volontaires, qui permettra d'évaluer la faisabilité, notamment en matière de recrutement. Cette partie sera menée dans deux hôpitaux parisiens (Saint-Louis et Tenon) et un lyonnais (Hôtel-Dieu), ainsi qu'à Montréal.

Lancée en fonction de ces résultats préliminaires, la deuxième phase sera étendue à 2 000 personnes. S'il était d'abord prévu de s'en tenir à la France et au Québec, le budget nécessaire à Ipergay – entre 6 et 9 millions d'euros – a incité l'ANRS à postuler à des fonds européens. D'où son extension à d'autres pays lors de cette deuxième phase, probablement la Suisse, l'Italie, l'Espagne, les Pays-Bas, l'Allemagne et la Belgique.

Au-delà du nombre d'infections, critère primaire d'évaluation, les chercheurs étudieront l'évolution des comportements sexuels, la tolérance au traitement, l'observance, l'incidence des autres IST et son coût financier ramené à son efficacité (coût-efficacité). Plus d'informations sur [www.ipergay.fr](http://www.ipergay.fr).

de prendre un comprimé tous les jours. » Et d'ajouter : « Dans certaines circonstances, vous savez que vous pourriez avoir une relation non protégée, sans réellement la planifier : c'est le moment de la PrEP. »

**Réactions diverses des associations.** Dans le milieu associatif LGBT et de lutte contre le sida, les réactions à l'égard d'Ipergay vont « de l'enthousiasme au rejet », a constaté le TRT-5 lors d'une concertation menée début 2010 dans plusieurs grandes villes. De nombreux doutes subsistent quant au recrutement, coordonné par Aides. Selon les participants de ces réunions, « il n'est pas évident que le dispositif de prévention et de suivi offert dans l'essai soit suffisant pour motiver la participation », évoque le TRT-5. « Si l'altruisme constitue une motivation reconnue, elle ne suffit pas », notamment lorsqu'il existe une possibilité de n'avoir qu'un placebo. Pour François Berdougou, « cela dépendra de la motivation que l'on a de se prendre en charge en termes de santé sexuelle », quel que soit le groupe dans lequel on échoira.

Le recrutement semble loin d'être une formalité dans les pays du Nord, en raison de la difficulté à intéresser les futurs volontaires : lors d'iPrEx, seuls 227 des 2 499 participants provenaient du Nord (États-Unis). Le sujet est jugé de premier plan par l'ANRS, qui a mis les bouchées doubles en termes de communication et de concertation. D'abord avec la mise en place d'un comité associatif pour le suivi de l'essai, puis avec un site Internet d'information ([www.lpergay.fr](http://www.lpergay.fr)).

Au-delà des interrogations de la recherche (traitement à la demande ou continu, placebo ou non), c'est le concept même de la PrEP qui a du mal à passer auprès de certaines personnalités du monde associatif. Parmi elles, Maxime Journiac, ancien membre de Sida Info Service et du TRT-5, qui ne



souhaite s'exprimer « qu'en tant qu'acteur de la lutte contre le sida depuis vingt-cinq ans ». « Je suis extrêmement dubitatif » quant à la PrEP, résume-t-il, même s'il ne faut « pas se contenter de la situation actuelle, un véritable échec ». « Je ne doute pas de l'efficacité, mais comment la traduire dans la vraie vie ? », s'interroge-t-il.

Derrière la PrEP, Maxime Journiac voit un « signe du libéralisme triomphant » : « On a droit à tout, mais c'est l'État qui doit assurer derrière. » Et d'interroger dans la foulée ce qu'il qualifie « d'outrance à la jouissance » chez les gays. La PrEP est « un truc de riche, et cela me choque : pourquoi dépenser

## Au-delà de la PrEP orale

Avant iPrEx, une autre stratégie de PrEP, locale plutôt qu'orale, avait obtenu ses premiers résultats positifs en juillet 2010 : un gel microbicide d'application vaginale, à appliquer avant tout rapport sexuel. Lors de l'essai Caprisa 004, mené sur des femmes sud-africaines, ce produit à base de ténofovir avait permis une réduction de 42 % du risque d'infection.

Afin de statuer sur sa commercialisation, l'agence américaine chargée du médicament, la Food and Drug Administration, attend les résultats de l'essai Voice, qui devraient être annoncés en 2013. Conduite dans cinq pays africains, cette étude compare le microbicide vaginal,

mais aussi une PrEP continue, à un placebo. À un stade plus précoce, ce gel est également développé pour une application rectale destinée aux homosexuels masculins. Chez les séropositifs, l'essai randomisé HPTN 052 a démontré l'intérêt préventif de la trithérapie au sein de couples sérodifférents, avec une baisse de 96 % du risque de contaminer le partenaire séronégatif. Une preuve des bénéfices collectifs du traitement, en plus de ses bienfaits individuels. Sponsorisé par l'ANRS, un essai « grandeur nature », qui évaluera une stratégie de traitement immédiat après dépistage (« Test and Treat »), devrait débuter fin 2011 en Afrique du Sud.

autant d'argent à protéger des gens qui ne sont pas malades, alors qu'ailleurs dans le monde des séropos n'ont rien pour se traiter? »

**À plus long terme, la question du coût.** Si elle ne se pose pas dans l'immédiat, la question du coût et d'une éventuelle prise en charge par l'État demeure dans le flou. Cet aspect financier sera abordé dans l'essai Ipergay ; un volet étant prévu à ce sujet. « *Ce sera un véritable enjeu* », reconnaît François Berdougo. « *L'arrivée de la PrEP va reconfigurer la question du prix des antirétroviraux. Jusqu'alors notre position avec les laboratoires était : "On ne vous embête pas au Nord, mais vous cassez les prix au Sud"* », ajoute-t-il. Interrogé sur l'évolution attendue des ventes, qui pourrait justifier une baisse des prix, le directeur des affaires médicales du laboratoire Gilead, Gregg Alton, affirme que la PrEP n'entraînera « pas un

changement énorme quant aux ventes, car elle s'appliquera à des groupes très ciblés ».

Du côté réglementaire, l'Agence européenne du médicament (EMA) et son homologue américain, la Food and Drug Administration, ont déjà commencé à plancher sur une éventuelle homologation : quelle forme prendra-t-elle, quels éléments seront requis pour fonder une extension d'indication? Selon une source associative, l'EMA pourrait publier des recommandations à ce sujet dès mi-2012.

Placebo ou essai ouvert, adaptation à la vraie vie, questionnements éthiques, coût économique... Les débats sur la PrEP n'en sont probablement qu'à leurs débuts. Le ministère de la Santé, qui suit le dossier dans l'ombre, a saisi le groupe d'experts du rapport Yeni et le Conseil national du sida pour qu'ils se prononcent à ce sujet. Des avis très attendus, publiés avant la fin de l'année. ●

## La PrEP en résultats

Nom de l'essai (promoteur, annonce des résultats)	Participants	Pays	Efficacité (baisse du risque d'infection)	Observance
<b>iPrEx</b> (National Institutes of Health, novembre 2010)	2 499 homosexuels masculins et transsexuelles	USA, Pérou, Équateur, Brésil, Thaïlande, Afrique du Sud	<b>42 %</b> (92 % chez les participants les plus observants)	<b>90 %</b> (États-Unis/Afrique du Sud) <b>55 %</b> (Asie/Amérique du Sud) (selon un test capillaire mené dans le groupe traitement actif)
<b>TDF2</b> (Centers for Disease Control and Prevention, juillet 2011)	1 219 hétérosexuels masculins et féminins	Botswana	<b>77,9 %</b> (75,5 % chez les femmes et 82,4 % chez les hommes)	<b>84 %</b> (similaire dans les deux groupes, calculé à partir des comprimés restants)
<b>Partners PrEP</b> (université de l'État de Washington, juillet 2011)	4 758 couples hétérosexuels sérodifférents	Kenya, Ouganda	<b>73 %</b> (ténofovir/emtricitabine) <b>62 %</b> (ténofovir)	<b>97 %</b> (similaire dans les deux groupes, calculé à partir des comprimés restants)
<b>FEM-PrEP</b> (Family Health International, avril 2011)	1 951 femmes (3 900 initialement prévues, mais l'essai a été interrompu en raison de résultats défavorables)	Kenya, Tanzanie, Afrique du Sud Zimbabwe	pas de différence significative entre les deux bras (chiffres non publiés)	en cours d'analyse

Tous ces essais ont comparé la combinaison emtricitabine/ténofovir (Truvada®, laboratoire Gilead) à un placebo, à raison d'un comprimé par jour. Partners PrEP comportait en plus un groupe sous ténofovir (Viread®, Gilead).