



RéPI 77

ANTIRÉTROVIRAUX POUR SÉRONÉGS

UNE PILULE POUR PRÉVENIR LA TRANSMISSION ?

16 décembre 2009

Le contrôle de l'épidémie de sida dépend des comportements mais aussi de l'usage de dispositifs capables de réduire la transmission sexuelle du VIH. Depuis quelques années, la recherche évalue de nouveaux dispositifs (circoncision, microbicides, PrEP) pouvant y contribuer dans le cadre d'essais randomisés (méthode de recherche aboutissant à des résultats scientifiquement validés) dans diverses régions du monde, principalement là où l'incidence du VIH est élevée.

Parmi ces approches biomédicales de prévention figure en bonne place la prophylaxie pré-exposition ou PrEP (*Pre-exposure prophylaxis*). La prophylaxie pré-exposition consiste, pour des personnes séronégatives, à utiliser un médicament anti-rétroviral afin de bloquer la transmission du VIH. Si l'intérêt de ce concept a déjà été démontré dans des recherches animales, les essais chez les humains n'ont pas encore été concluants. Depuis peu, un groupe de chercheurEs françaisEs travaille sur un projet d'essai randomisé d'efficacité des PrEP qui s'adresse aux personnes non infectées par le VIH dans la communauté gay. Le TRT-5 s'y intéresse et envisage une large concertation communautaire. C'est pourquoi Act Up-Paris organise une réunion d'information et de débat sur ce projet.

Autour de spécialistes des PrEP, dont le principal instigateur du projet français, Jean-Michel Molina, nous aborderons les questions posées par la construction de cet essai. Quels en sont les aspects médicaux et éthiques, quels enjeux ce dispositif soulève en matière de prévention ?

InvitéEs

A

VIH

Nous veillerons ensemble

Gordon Tucker: Bonjour et bienvenue à la 77ème Réunion Publique d'Act Up-Paris, consacrée à la prophylaxie pré-exposition. Le titre qu'on a choisi c'est « Rétroviraux pour séronégs, une pilule pour prévenir la transmission? ». Ce soir nous avons le plaisir d'accueillir trois intervenants, le professeur Jean-Michel Molina, du CHU de l'Hôpital Saint Louis à Paris, qui sera « encadré » de deux militants d'Act Up-Paris, Hugues Fischer qui s'occupe de la coordination Recherche Préventive au sein d'Act Up-Paris, et Emmanuel Chateau qui est membre de la Commission Prévention. Je vais laisser la parole à Hugues qui va faire une petite introduction et vous présenter comment la soirée sera articulée.

Hugues Fischer: Quelques mots d'introduction pour vous expliquer l'originalité de cette RéPI dont l'objet est de parler des PrEP. C'est un sujet sur lequel Act Up-Paris s'est impliqué depuis maintenant d'assez nombreuses années, et on a saisi l'opportunité de s'emparer du sujet dans une de ces réunions publiques d'informations, étant donné que, personne ici ne l'ignore, Jean-Michel Molina travaille sur un projet d'essai PrEP en France, et donc nous avons décidé de profiter de l'occasion pour traiter d'un sujet qui jusqu'à présent, n'était pas arrivé jusqu'à nous. C'est un sujet qui a essentiellement été traité dans des pays anglo-saxons, avec beaucoup d'Américains impliqués sur ce genre de projets, ce qui fait qu'on a eu certaines difficultés en cherchant des intervenants susceptibles de parler de PrEP en connaissance de cause, sachant parler français. On en avait trouvé quelques uns, mais ils sont extrêmement rares, et en fait malheureusement ils nous ont un peu fait faux bond, pour des raisons assez compréhensibles d'ailleurs de difficultés de placer cette réunion dans leur programme et qui

plus est de venir à Paris. On aurait aimé donner une vision un peu plus large de ce qui s'est fait en matière de PrEP, même si Jean-Michel Molina est là et qu'on l'en remercie. Du coup, au pied levé, Emmanuel Chateau et moi avons décidé, dans la mesure de nos capacités, de remplacer les interventions qu'on aurait voulu avoir et qu'on n'a pas. En tout cas il s'agit de mettre en lumière la proposition de recherche de Jean-Michel Molina, dont l'intervention sera bien sûr la pierre angulaire de cette réunion. Je vais enchaîner avec ma présentation.

Cette première présentation a pour objectif de vous donner quelques points de repères sur ce dont on va parler, c'est-à-dire les PrEP ou Prophylaxies Pré-Exposition. La première chose, c'est qu'on se demande d'où vient cette idée. Vous allez comprendre à travers un petit historique. Dans l'histoire du sida, la transmission mère-enfant est quelque chose qui a été énoncé dès l'année 1985, notamment à travers une communication qu'avait fait le CDC aux États-Unis, dans laquelle on disait que la transmission dans la majorité des cas pédiatriques est périnatale. C'était la première énonciation de cette question. Il a ensuite fallu attendre 1994, parce que vous savez que l'AZT en tant que thérapeutique est arrivé en 1986, il a fallu attendre 1994 pour qu'il se monte des recherches tentant de faire à l'aide de l'AZT la première tentative de « Treatment As Prevention » (TASP), d'utilisation d'un traitement ARV comme méthode de prévention de la transmission mère-enfant. Et effectivement, ça a été une grande réussite puisque la transmission à l'époque, hors allaitement, était de 25%, donc il y avait 25% dans les enfants nés d'une mère séropositive qui étaient séropositifs, et on a réduit cette transmission, grâce à cette idée-là, à 5%. Je vous donne des

chiffres en gros parce que je ne veux pas rentrer dans le détail. Et puis à partir de là, on ouvrait la porte à cette idée d'utiliser des traitements en prévention. En 1995, a été publiée une étude franco-anglo-américaine sur le risque de transmission du VIH après accident d'exposition au sang chez les professionnels de santé. Cette étude a introduit une nouvelle chose: les PEP en anglais, ce que l'on appelle en français le Traitement Post Exposition. On a pensé qu'un traitement pouvait éventuellement éviter ou limiter leur risque d'être contaminés à cause de cette exposition. C'est quelque chose qui avait bien marché parce que dans cette première publication de 1995, on a montré une réduction de 80%, quand même, de ce risque de transmission. Donc c'était une deuxième ouverture vers cette idée d'utilisation de traitements pour faire de la prophylaxie.

Un petit tour par la note de la Direction Générale de la Santé publiée en 1996, qui était une note relative à la conduite à tenir pour la prophylaxie d'une contamination par le VIH, en cas d'accident avec une exposition au sang ou à un autre liquide biologique, chez les professionnels de santé. Cette note a fait grand bruit, il s'agissait d'expliquer comment et dans quelle mesure on pouvait utiliser un traitement ARV pour empêcher une contamination dans ce cas précis. Les associations à l'époque s'en sont saisi pour dire « on comprend la nécessité et l'intérêt d'utiliser cela chez des personnels de santé qui pourraient être contaminés par un accident, et notamment par l'utilisation d'une aiguille ou d'un scalpel qui avait pu être porteur d'un sang contaminé parce que cela avait servi à soigner des séropositifs, mais c'est quelque chose qui peut concerner d'autres gens et notamment pour un risque d'exposition sexuelle! ». Et c'est comme cela qu'est née l'idée du traitement post-exposition.

Et puis à peu près à la même époque, une étude américaine a essayé d'aller un peu plus loin, et s'est dit que si ça marchait en prenant le traitement juste après, il fallait voir si en le prenant juste avant, comme prévention, cela pouvait marcher. Ils ont pris un produit qui à l'époque était vraiment dans les laboratoires (et qui a un nom que je n'oserais pas prononcer devant vous, mais dont l'abréviation est PMPA). Ils ont voulu essayer le PMPA pour voir si en donnant ce traitement à des macaques, cela pouvait les protéger contre un risque d'infection. Et effectivement, cela a donné un résultat assez extraordinaire puisque vous voyez là une recherche de virus dans le sang, vous voyez à gauche les tests des macaques contrôle qui n'avaient pas reçu de traitement, et à droite ceux auxquels on avait donné du PMPA. Vous voyez la différence: tous les animaux contrôle ont été contaminés, aucun animal traité par le PMPA n'a été contaminé. Donc c'était en 1995, la première fois qu'on montrait qu'il y a avait un intérêt à utiliser un traitement comme une prophylaxie pré-exposition.

Entre parenthèses, quand on dit PrEP aujourd'hui c'est de l'anglais, c'est Pre-Exposure Prophylaxis, et on a l'habitude de l'utiliser en français pour abrégé.

Je vais faire un grand bond dans le temps pour passer un peu les étapes intermédiaires, et arriver à des expériences qui ont été menées encore sur des macaques pour essayer d'affiner un petit peu les choses. Le PMPA, ce que je ne vous ai pas dit jusque là, c'est qu'ensuite on lui a donné un nom de molécule, et on l'a appelé Ténofovir. Et le Ténofovir, c'est une des molécules qui rentrent actuellement dans l'ensemble des ARV utilisés pour traiter l'infection à VIH. Du coup, se sont montées après d'autres expériences et notamment des expériences sur des macaques, qui consistaient à essayer le Ténofovir de manière un peu plus approfondie, parce qu'au départ on était quand même dans un modèle assez théorique, avec une utilisation du produit par injections, alors qu'ensuite ce qui a été essayé c'est d'une part le Ténofovir et d'autre part un autre produit, l'entricitabine, et puis une combinaison des deux que l'on connaît bien aujourd'hui et qui est commercialisée sous le nom de Truvada. Et puis voilà, vous voyez ici une étude dont les résultats ont été publiés en 2008, c'était une expérience qui consistait à essayer soit de l'entricitabine en version injectée sous-cutanée, ou du Truvada par voie orale, ou alors une autre idée c'était de combiner du Ténofovir en plus forte dose dans la combinaison avec du FTC, et en fait l'expérience est très intéressante parce que ce résultat publié en 2008 montre que le nombre d'animaux qui recevaient ces différents traitements, comparés aux animaux contrôle, exposés à du virus, on voit bien que le nombre d'animaux qui se contaminent au fur et à mesure des expositions au virus est d'une manière générale toujours beaucoup plus faible que le nombre d'animaux contrôle contaminés. On voit clairement qu'il y a une différence, et qu'elle dépend des produits utilisés. Là, on est dans un schéma de PrEP continue, c'est-à-dire que là on a donné des médicaments de manière régulière, à des doses répétées de manière régulière, et des expositions qui aussi sont répétées de manière régulière. C'était le protocole de l'essai.

Et puis, beaucoup plus récemment, puisque cette diapositive vient d'une présentation qui a été faite à la CROI de 2008, une autre idée, celle d'une PrEP intermittente, c'est-à-dire, est-ce qu'on peut essayer d'utiliser l'antirétroviral en PrEP en essayant d'encadrer une prise de risque, et essayer de voir comment on peut encadrer le risque pour essayer de réduire le mieux possible la contamination. Donc il ne s'agit plus d'exposer les gens systématiquement à un produit, de manière systématique et régulière, mais d'essayer de faire du coup par coup. Et vous voyez dans ces résultats, en fait il y a toujours le bras contrôle, les

4

animaux qui ne sont pas traités, que l'on compare à différentes formules: si on traite 72h avant une exposition au virus et 2h après, si on traite 2h avant et 22h après, ou si on traite 22h avant et 2h après. Vous voyez les différents résultats dans lesquels on voit assez bien que celui qui donne le meilleur résultat c'est-à-dire le moins d'animaux contaminés ou les contaminations le plus tard possible, c'est la formule 22h avant et 2h après, c'est-à-dire l'idée de se dire qu'on allait prendre un traitement 22h avant une exposition au virus, et 2h après.

La question ensuite c'est évidemment de savoir comment l'appliquer à l'humain. Et là effectivement, l'idée, c'est que tant qu'on est dans un laboratoire avec des singes, on contrôle parfaitement tout, ou en tout cas on contrôle les prises de médicaments et les expositions au virus. Dans la vraie vie, tout le monde sait très bien que ça ne se passe pas exactement comme cela, et que par ailleurs, on n'a pas trop demandé leur avis aux singes, en revanche les humains ont un mot à dire, surtout quand on leur propose quelque chose. Donc il y a un certain nombre de questions à se poser sur quels traitements peut-on utiliser chez les humains pour voir quelle efficacité cela peut avoir. Je ne résumerai pas tout, je pense que Jean-Michel Molina sera sûrement plus précis là-dessus que moi, mais pour définir quels traitements il fallait utiliser, on s'est posé un certain nombre de questions. La facilité d'emploi: on peut assez difficilement imaginer qu'on va proposer à quelqu'un de séronégatif de prendre un comprimé trois fois par jour ou cinq comprimés trois fois par jours, c'est des choses qui sont un peu difficiles à imaginer. Il faut arriver à des choses qui soient simples, faciles, qui ne donnent pas de contraintes. Et puis évidemment il y a une question de tolérance, ce sont des gens qui sont séronégatifs, ça n'est pas un traitement, il s'agit bien entendu de dire qu'il faut que cette prophylaxie ne génère pas d'effets secondaires, de problèmes de tolérance, de toxicité, etc. Il faut que ce soit le traitement qui soit le plus facile à supporter pour avoir des chances qu'il soit vraiment utilisé. Et puis bien entendu, il y a une question qui est un petit peu plus subtile qui est la question du profil de résistance, vous savez sans doute que dans les traitements ARV, depuis le début on s'est heurté à des problèmes de développement de résistances du virus à ces traitements, et effectivement c'est une question qu'on peut forcément se poser par rapport aux PrEP, même s'il ne faut jamais oublier que la question des résistances ne se pose jamais que lorsqu'il y a du virus en jeu; mais effectivement il vaut mieux qu'on ait des traitements qui en termes de profil de résistance soient ceux qui aient le profil le plus intéressant pour ce champ d'expérience. Et puis, bien entendu, il y a des questions qui restent en suspens, comme « et tout ça, ça coûte

combien? ». Parce qu'il faut être clair, aujourd'hui quand les gens utilisent un préservatif, ils l'achètent (hormis distributions de préservatifs, etc.). Proposer une technique de ce genre là suppose quand même qu'elle soit abordable, effective, que les gens puissent réellement en bénéficier; et pour cela évidemment, la question du prix, voire d'une prise en charge, reste une question à soulever.

Pour apporter encore une autre précision sur ces PrEP, il faut voir qu'à l'heure actuelle, pas mal de techniques de prévention se développent. Les PrEP se situent à proximité de l'événement de contamination. C'est-à-dire qu'en générale, en matière de prévention, ce qu'on peut faire c'est essayer d'intervenir sur les comportements des personnes pour leur éviter une contamination, c'est-à-dire les informer, leur faire comprendre les risques, les dangers, etc. Ce sont des choses que l'on fait sur le long terme, et en général en commençant à distance des risques de contamination. Les techniques qui fonctionnent parce qu'elles apportent une protection à proximité de l'événement de contamination ce sont des techniques comme les vaccins ou les microbicides, les PrEP, tandis qu'il existe encore d'autres techniques que l'on développe sur lesquelles on fait de la recherche actuellement, qui consistent à considérer l'aspect préventif au-delà de l'événement, bien entendu les Traitements post exposition (PEP ou TPE) font partie de ce domaine, et bien entendu on a parlé plus récemment de l'intérêt que les traitements ARV auxquels les séropositifs sont soumis peuvent servir d'outils de prévention. Les PrEP agissent dans les instants, les heures, avant la contamination.

Les essais de prophylaxie pré-exposition ont commencé il y a un petit moment, vous voyez ici un calendrier de tout ce qui s'est fait jusque là. Vous voyez que le premier essai a démarré en 2004, et que pas mal d'essais sont en cours, si vous vous situez là en 2009, vous voyez que l'immense majorité des essais de PrEP qui ont été montés est en cours. Autrement dit, on n'a pas encore de conclusion de ces essais, autrement dit on est encore dans une phase dans laquelle on est en train de tester une technique pour savoir quel intérêt elle présente réellement et quelle protection elle va pouvoir fournir. Alors oui, on a bien vu, il y en a un qui a terminé en 2006. C'était un essai qui a été monté en Afrique, l'étude Ouest Africa, qui s'est déroulé entre juin 2004 et mars 2006, le traitement utilisé à l'époque était du Ténofovir (300mg en une prise par jour), et dans cet essai il était comparé à un placebo. Dans cet essai ont été incluses 936 femmes, cela se déroulait dans trois pays, le Ghana, le Cameroun et le Nigeria. Les conclusions de cet essai sont qu'il n'y avait pas d'effets indésirables sérieux constatés pendant cet essai, en tout cas il n'y avait pas de différences d'effets indésirables entre bras Ténofovir et bras

placebo. De la même manière, et c'est une information intéressante, il n'y a pas eu de compensation du risque constatée. C'est important parce qu'il ne suffit pas d'étudier des questions biologiques ou des questions médicales. Il faut aussi se poser des questions qui relèvent plus des sciences humaines et sociales, des questions de comportements des personnes, parce que le fait de donner une technique potentiellement capable de protéger les gens peut éventuellement les amener à prendre plus de risques, parce qu'ils se sentent plus protégés. Cela fait aussi partie des dimensions qu'il est intéressant d'étudier dans ce genre d'essais, une étude sur tout ce qui est étude de comportements, et façon dont les gens gèrent le risque. Et puis, le problème principal de cette étude, c'est que finalement elle n'avait pas une puissance suffisante pour démontrer une efficacité des PrEP. Autrement dit cette étude n'a pas conclu de manière utile et donc finalement, c'est effectivement le seul essai qui jusqu'à présent ait terminé et ait donné un résultat, mais son résultat malheureusement ne nous a pas permis de déterminer. Autrement dit, par rapport à ma diapo précédente, tous les essais de PrEP à l'heure actuelle en cours sont des essais dont on attend le résultat.

Alors, les essais en cours, un petit tableau, sûrement compliqué et assez illisible, et une carte de tous les endroits où elles sont menées. Celui qui nous intéresse c'est celui-ci, c'est l'étude I-PrEx. Pourquoi cette étude nous intéresse? Pour une raison très simple, c'est que par rapport au projet de Jean-Michel Molina, elle est aussi menée chez les gays. Il s'agit ici d'un essai randomisé de PrEP journalière, il compare l'utilisation de Truvada à un placebo, il a prévu d'enrôler 3000 HSH (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, pour avoir une définition objective) dits « à haut risque », je ne vais pas essayer de détailler plus, le protocole de l'étude évidemment définit un tout petit mieux ce que c'est mais on va dire que c'est un essai qui essaie d'enrôler des gays « prenant des risques ». Il est organisé sur onze sites et sur quatre continents, parce qu'il y a beaucoup de pays qui sont participants à cet essai. C'est une étude qui va bien entendu recenser les séroconversions, c'est-à-dire le nombre de personnes devenues séropositives dans l'essai, c'est une étude qui bien entendu va s'intéresser à la question des effets indésirables en termes de toxicité rénale, hépatique, etc., mais qui va aussi s'intéresser à des effets métaboliques comme l'éventuelle action que le Truvada pourrait avoir sur la densité osseuse ou sur des questions de modification des équilibres de lipides. L'étude a prévu également de s'intéresser à la question de l'hépatite B des participants, et puis elle va évidemment étudier aussi des aspects comportementaux, et typiquement, la question du comportement à risques et des IST chez les

participants à l'essai, et bien entendu va s'intéresser à l'adhérence au traitement, qui est une autre question à se poser lorsqu'on parle de ce genre de techniques. Vous voyez bien, intuitivement, que la question de l'adhérence au traitement n'est pas du tout celle de séropositifs qui suivent un traitement pour rester en bonne santé, il s'agit là d'un traitement dont on a a priori pas besoin, mais qu'on prend pour éviter un risque. Donc c'est, au moins sur un plan de perception et sur un plan psychologique quelque chose d'assez différent d'un traitement qu'on prend quand on soigne une maladie. Et puis ce qui nous intéresse particulièrement dans cet essai c'est que c'est le seul actuellement mené chez des gays, et j'ajouterai une petite chose si vous avez vu le calendrier des essais en cours, ce qui va surtout nous intéresser, c'est qu'I-PrEx va être le premier essai qui va publier des résultats dans peu de temps. Et donc, cela va au moins nous intéresser, et peut-être nous aider à nous poser de nouvelles questions sur la manière de mener des recherches en matière de PrEP. Alors voilà, après cette petite introduction sur les PrEP, il reste une question essentielle, c'est de savoir si la prochaine étape est en France...

Questions de la salle:

Gordon Tucker: J'ai une question à poser à Hugues. Dans le calendrier que tu as montré il me semble avoir vu un autre essai qui a semble-t-il été initié et arrêté? Tu peux dire un mot dessus?

Hugues: Oui, il y a eu un autre essai qui a été arrêté prématurément à cause du résultat de celui qui a conclu, enfin je devrais plutôt dire celui qui n'a pas conclu. En fait c'est un essai qui a été repris plus tard, mais entre temps sa forme a complètement changé, puisqu'à l'époque c'était un essai qui testait Ténofovir tout seul, et compte tenu des résultats de l'essai West Africa, celui-là a été redesigné et a redémarré en testant Truvada au lieu de Ténofovir tout seul.

Gordon: S'il n'y a pas d'autres questions je propose qu'on passe tout de suite à une nouvelle intervention et qu'on rentre dans le vif du sujet avec l'intervention de Jean-Michel Molina.

Jean-Michel Molina: Merci de m'avoir invité à cette réunion car je crois qu'il est vraiment important pour ce projet d'avoir une participation des associations à ce projet s'il devait se mettre en place, car il est clair que ce projet ne peut se mettre en place qu'avec un soutien fort et une participation très active des associations de lutte contre le sida et des associations qui sont impliquées chez les personnes homosexuelles masculines. Sans cette participation, ce projet n'a pas de sens. Je vais en quelques mots vous présenter le projet tel qu'il est actuellement, ce projet est en cours d'évaluation à l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS), je l'ai présenté cet après-midi d'ailleurs à l'Action Coordonnée 5 de l'ANRS qui met en place les

essais thérapeutiques en France, de façon à avoir également le sentiment des médecins mobilisés dans le domaine du traitement de l'infection par le VIH. Le projet comme vous le voyez s'intitule « Traitement rétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition chez les homosexuels masculins en France et au Québec », car nous avons sollicité nos collègues canadiens, franco-canadiens, qui s'intéressent également à cette problématique et il est vrai que les questions qui se posent à Paris ou dans les grandes villes de France se posent également à Montréal et au Québec.

Vous voyez sur cette diapositive, vous voyez par année le nombre de cas déclarés de sida, vous savez que le sida reste une maladie à déclaration obligatoire en France et vous voyez que petit à petit nous avons une diminution de ce nombre de cas de sida déclarés chaque année pour avoir sur 2006, sur les dernières années fiables dont nous disposons, moins de 1000 cas de sida nouveaux par an en France. Ceci est à mettre en parallèle avec également le nombre de nouvelles contaminations par le VIH. Vous savez que depuis 2003 en France il existe aussi une déclaration obligatoire de toutes les nouvelles infections pour le VIH. Très récemment, il y a quelques semaines seulement, l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) a présenté pour la première fois des données concernant les nouvelles contaminations. Car lorsqu'on découvre une infection par le VIH, cette infection peut être relativement récente ou ancienne, et on a maintenant avec certains tests biologiques la capacité de dire si l'infection est récente, si elle date de moins de six mois, ou est plus ancienne et à ce moment-là on ne fait que découvrir une infection qui a déjà eu lieu il y a un certain nombre de mois ou d'années. Donc ces chiffres-là sont importants et à mettre en parallèle avec les cas de sida: vous voyez que pour 1000 cas de sida diagnostiqués chaque année en France, vous avez 6940 nouvelles contaminations c'est-à-dire des contaminations récentes de moins de six mois. Ce sont les chiffres qui ont été observés en 2008, ce qui donne une incidence de 17 cas pour 100 000 habitants en France. 100 000 habitants: là on s'intéresse principalement aux adultes. C'est une incidence qui est en baisse depuis 2003, et quand on regarde cette étude dans les détails, on s'aperçoit que 48% des nouvelles contaminations, c'est quand même une proportion très élevée, s'observe chez les homosexuels masculins, ce qui donne chez eux une incidence qui est près de 200 fois plus élevée que dans la population générale, à 1%, c'est-à-dire que dans la population de l'étude, chaque année, 1% des personnes homosexuelles masculines sont contaminées par le sida. Ce qui est plus problématique encore, c'est que ce chiffre reste stable au cours des années, alors que c'est une incidence qui diminue dans les autres groupes à risques, notamment chez les hétérosexuels qu'ils

soient d'origine française ou étrangère. Et ceci fait dire que ce problème des nouvelles contaminations qui restent à un niveau élevé et je crois inacceptable en France, devient un problème de santé publique. Comment améliorer cela et comment réduire ce nombre de nouvelles contaminations? Ceci met bien en lumière, je crois, le fait que les stratégies de prévention actuelles sont insuffisantes et n'arrivent pas à faire évoluer ces courbes, vous avez là représentées par année de diagnostic les nouvelles contaminations. Vous voyez en vert tout en haut le nombre de nouvelles contaminations diagnostiquées chaque année chez les homosexuels masculins et comme vous le voyez, alors qu'il y a une tendance à la diminution sur les courbes rouge et orange, en bleu ce sont les toxicomanes, vous voyez que chez les homosexuels masculins, le nombre de nouvelles contaminations ne diminue pas et la tendance est peut-être même légèrement à la hausse, ou en tout cas il y a une stabilité. Ceci, je crois, est en soi une justification pour essayer d'aller plus loin dans le domaine de la prévention. D'autres données qui sont intéressantes aussi pour justifier l'intérêt pour la prévention, de l'infection par le VIH chez les homosexuels masculins en France, dans l'enquête Prevagay qui a été réalisée chez un peu moins de 900 personnes, on se rend compte que la prévalence de l'infection, le nombre de personnes qui sont contaminées au moment de l'enquête, était de 17,7%, et ce qui était plus préoccupant, c'est que parmi les personnes qui étaient séropositives, 20% ne se savaient pas séropositives. Et ceci explique bien, je crois, de quelle façon on continue à avoir de nouvelles contaminations au sein des homosexuels masculins en France, c'est qu'il y a une prévalence élevée de la contamination, et qu'il y a également un pourcentage élevé de personnes qui sont infectées et qui ne le savent pas.

Quelles sont les méthodes de prévention dont nous disposons à l'heure actuelle? Le vaccin: vous avez sûrement entendu parler des derniers résultats du vaccin Sanofi-Pasteur sur l'étude réalisée en Thaïlande, avec des résultats qui sont pour l'instant assez mitigés, peut-être y a-t-il un effet positif mais s'il existe, cet effet est relativement faible, et donc les études doivent bien sûr se poursuivre dans ce domaine, mais elles ne seront pas en tout cas immédiatement applicables en France. Les microbicides: il y a beaucoup d'études en ce moment avec les microbicides, notamment avec les microbicides à base d'ARV, avec des résultats qu'on espère intéressants. La circoncision c'est un sujet qui a été beaucoup évolué notamment par l'ANRS en Afrique; cela ne semble pas être une mesure de prévention intéressante en Europe chez les homosexuels masculins. Modifier les comportements sexuels c'est sûrement quelque chose d'important, le préservatif bien entendu lorsqu'il est bien utilisé.

Vous voyez que malgré ces différentes méthodes de prévention qui sont pour les dernières en tout cas déjà disponibles, eh bien cela ne suffit pas à modifier l'épidémiologie des nouvelles contaminations en France, et vous voyez que le nombre de ces nouvelles contaminations reste effectivement très élevé. Est-ce que le traitement ARV peut être une méthode additionnelle de prévention? C'est ce que je vais essayer de vous présenter c'est à la base de notre réflexion sur la mise en place d'un projet de traitement ARV comme prévention de la contamination. Comment un traitement ARV peut-il prévenir de nouvelles contaminations? Déjà, par le traitement des personnes infectées. Les personnes qui sont séropositives, on le sait, lorsqu'elles sont sous traitement, leur risque de transmettre l'infection est réduit, cela ne veut pas dire qu'il n'existe pas mais il est réduit, et ceci a bien été montré dans plusieurs études où lorsqu'on évalue des couples sérodifférents où l'un est séropositif et l'autre pas, le fait que la personne séropositive soit sous traitement réduit le risque de contamination de son partenaire.

Maintenant, si on s'intéresse aux personnes qui ne sont pas séropositives et qui sont à haut risque de le devenir, vous savez qu'il y a actuellement avec les traitements deux types de stratégies que Hugues Fischer vous a présentés: le traitement post exposition, quand on a été exposé à un risque sexuel, ou bien si l'infirmière s'est blessée avec une seringue qui a servi à faire une prise de sang à une personne séropositive, il a été assez bien montré qu'un traitement post exposition, pris dans les heures qui suivent l'exposition au risque d'une contamination par le VIH, peut réduire de façon notable la probabilité d'être contaminé par le VIH. Ce dont on va parler aujourd'hui c'est du traitement pré-exposition, c'est-à-dire prendre le traitement avant même d'être exposé au risque, quitte à poursuivre ce traitement pendant la durée de l'exposition, et à compléter éventuellement ce traitement par une dose qui serait prise à la fin de l'exposition, pour encadrer au maximum la période à risques. Hugues Fischer vous a présenté les données qui peuvent nous aider à essayer de justifier ces stratégies de PrEP. Dans le cas de la transmission materno-foetale de l'infection à VIH quand on n'avait que l'AZT à disposition, quand on donne de l'AZT aux femmes enceintes, l'AZT passe la barrière placentaire et donc va protéger le fœtus de l'infection. L'exemple de l'AZT est intéressant parce que l'AZT va bien sûr avoir un effet sur la charge virale de la mère, va réduire la charge virale de la mère de façon relativement modeste, et donc le bénéfice de cette stratégie c'est surtout parce que l'AZT en passant la barrière placentaire va inonder le fœtus de molécules ARV, et lorsque le virus va venir se présenter pour infecter le fœtus, le traitement ARV est là pour le protéger, ceci a été largement démontré dans un

essai d'ailleurs où l'ANRS avait été associé avec des équipes américaines. Ceci a été amplifié lorsque, dans des pays du Sud notamment, on utilise l'AZT avec une seule dose de Nevirapine.

Je ne reviens pas sur les données qui nous ont été présentées chez les macaques qui ont été réalisées au CDC, et comme vous le voyez sur cette diapositive, les macaques reçoivent des inoculations rectales régulières avec un virus qui est un virus recombinant entre le virus du sida du singe et le virus humain. Vous voyez qu'en gros, 50% des animaux qui ne reçoivent aucun traitement sont contaminés après deux expositions rectales. Vous voyez que pour contaminer avec une monothérapie de Ténofovir les animaux il y a fallu environ 6 expositions rectales répétées, et que lorsqu'on a administré le traitement en bithérapie, par exemple avec du Truvada administré de façon orale, vous voyez qu'il y a fallu plus de 12 à 15 inoculations rectales répétées pour qu'on puisse arriver à contaminer la moitié des animaux. Ces données qui ont été présentées cette année à la CROI 2009 essayaient de voir si on pouvait protéger les macaques en leur donnant un traitement juste encadrant l'inoculation. Les macaques recevaient donc du virus avec des inoculations qui étaient réalisées toutes les deux semaines. Vous voyez que des schémas thérapeutiques où le traitement était démarré avant l'inoculation et était poursuivi 2h ou 22h après, avec un traitement qui était donné cette fois-ci par voie orale (parce que dans les études précédentes c'était essentiellement des administrations sous-cutanées), donnaient des résultats intéressants avec une protection importante des animaux. C'est un premier point. Le deuxième point, c'est que les animaux qui étaient contaminés malgré la prophylaxie avaient une évolution de la maladie qui était différente de celle des animaux qui ne recevaient pas de traitements, leur charge virale restait plus basse, leur déficit immunitaire était moins important donc on avait l'impression que le traitement avait pu modifier ce qu'on peut appeler l'histoire naturelle de la maladie chez ces animaux, ce qui peut être un effet indirect de la PrEP. D'autre part le virus qui avait été à l'origine de la contamination chez les animaux n'étaient pas un virus résistant au médicament, deux animaux ont développé par la suite des virus résistants mais c'est parce que ces animaux, malgré la contamination, continuaient de recevoir un traitement, continué cette fois, par le Truvada. On vous a montré tout à l'heure la carte des essais PrEP actuellement en cours dans le monde. Vous voyez que la plupart des essais sont réalisés en Afrique, en Amérique du Sud, un essai ou deux aux États-Unis, pour l'instant aucun essai en Europe. Ces essais sont réalisés essentiellement chez des hétérosexuels, des femmes travailleuses du sexe, des toxicomanes par voie intraveineuse, à base de traitements qui sont journaliers donc ils reçoivent

pendant deux ans un traitement continu par Ténofovir ou par du Truvada. Certains essais sont à base de gel de Ténofovir. Ce qui est intéressant et important à noter, c'est que ces essais, qui évaluent des traitements préventifs de la contamination, beaucoup sont réalisés dans les pays du Sud, où l'accès au traitement pour les personnes infectées est déjà comme vous le savez difficile. Je trouve qu'il est paradoxal que les traitements pré-exposition qui seraient plutôt des traitements qui pourraient être disponibles dans les pays les plus riches, ne soient pas évalués dans les pays où ces traitements pourraient être accessibles.

En ce qui concerne les essais de PrEP, c'est un petit peu le même tableau que vous a présenté Hugues Fischer, si ce n'est qu'actuellement, parmi tous les essais de PrEP qui sont en cours dans le monde, seuls deux sont réalisés chez les homosexuels masculins. Le premier, par le CDC, chez seulement 400 personnes, évaluant un traitement par le Ténofovir en traitement journalier, cet essai devrait présenter ses premiers résultats au début de l'année 2010. C'est un essai qui a surtout pour but d'évaluer l'adhérence du traitement, et la faisabilité de ce traitement. Donc ce n'est pas un essai qui permettra de par sa taille de pouvoir mettre en évidence une efficacité du traitement. L'essai d'efficacité c'est l'essai I-PrEx, qui au départ était un essai uniquement sur les Etats-Unis, en Californie, et puis qui s'est étendu vers l'Amérique du Sud de par les relations personnelles de l'investigateur principal avec les pays d'Amérique du Sud, et puis élargi à l'Afrique du Sud et la Thaïlande de par la suite, qui sont souvent des pays avec lesquels les Etats-Unis collaborent. C'est un essai qui est soutenu par le NIH et la fondation Gates, sur 3000 homosexuels, avec un traitement continu, tous les jours un comprimé de Truvada. Les analyses intermédiaires sont prévues pour le début de l'année prochaine car dans ces essais d'efficacité, il y a bien sûr des comités indépendants, qui sont des personnes extérieures à l'essai, qui regardent périodiquement les données pour s'assurer que sur le plan éthique, il soit acceptable de poursuivre l'étude, s'assurer que la tolérance du traitement est satisfaisante, s'assurer qu'il n'y a pas de contaminations trop importantes d'un groupe par rapport à l'autre, enfin qu'on peut continuer l'essai jusqu'à sa conclusion. Quelquefois, pour efficacité par exemple, on peut être amené à arrêter un essai de manière prématurée, si on se rend compte que l'intervention thérapeutique a permis d'éviter beaucoup de contaminations dans un bras, dans ce cas-là, il n'est plus éthique de poursuivre le traitement. Suite aux données qui ont été présentées chez les macaques, il y a eu également aux Etats-Unis une réflexion sur des essais de traitement intermittent, avec un essai qui va se mettre en place en Ouganda, sur 150 couples

sérodifférents à risque de contamination par le VIH, où il s'agit avec une étude de petite taille essentiellement d'évaluer la tolérance et l'acceptabilité d'un traitement intermittent, où les patients vont recevoir soit un traitement continu par le Truvada soit un traitement intermittent avec du Truvada deux fois par semaine, lundi et vendredi, et après chaque relation sexuelle. Cette étude devrait commencer à recruter en 2010, avec des résultats qui seront disponibles dans le courant de l'année 2011. On a parlé tout à l'heure de l'essai réalisé par Peterson en Afrique chez plus de 900 femmes, cet essai est important parce que c'est le premier qui donne beaucoup d'informations sur la faisabilité d'un essai de PrEP dans les pays du Sud, qui donne des résultats importants en termes de tolérance, et je crois que c'est un message important et qu'on a bien entendu et qui paraît évident, quelque soit l'intervention qu'on veut évaluer chez des sujets qui sont bien portants, on doit s'assurer que la santé de ces sujets ne sera pas menacée par un traitement prophylactique dont on ne connaît pas à l'avance l'efficacité. Donc cette étude est intéressante parce que par rapport au placebo, il n'y a pas eu d'effet toxique particulier du traitement, c'est-à-dire qu'on donne un traitement et un placebo, et la tolérance est la même, donc tout à fait excellente. Je crois que c'est un élément important et rassurant. Ce qui est important également, c'est que dans cet essai contre placebo, les gens ne savent pas s'ils reçoivent un médicament ou pas de médicament, il n'y a pas eu de modification des comportements sexuels, il n'y a pas eu de phénomène de « compensation » qui fait que les gens se sentiraient protégés par le traitement et auraient une conduite plus à risques. Évidemment l'essai n'a pas permis de conclure car le nombre d'événements de contaminations était trop faible par rapport à la taille de l'étude et par rapport à l'incidence de l'infection dans cette population, puisque l'incidence était de moins de 1% dans le bras Ténofovir, *versus* 2,5% dans le bras placebo. Donc vous voyez, si on regarde le chiffre brut, une diminution d'un facteur 2,5 à 3, d'ailleurs il y a eu 2 contaminations *versus* 6. Évidemment, ceci est un résultat insuffisant pour pouvoir conclure à l'efficacité du traitement mais on va dire qu'au moins, il y a une tendance qui va dans le bon sens, c'est à dire qu'on a l'impression malgré tout qu'on a peut-être eu une réduction du nombre de contaminations avec une monothérapie, ici par le Ténofovir, donc on attend potentiellement mieux avec une bithérapie comme l'ont montré les modèles macaques. Je vous ai dit que chez les homosexuels il y avait seulement deux essais, le premier du CDC montre également une bonne tolérance, et là encore sur les premières données pas de modification des comportements sexuels. Tous ces traitements de PrEP sont basés sur une stratégie de traitement journalier, tous les

jours prendre un traitement.

Une étude de modélisation qui a été réalisée également par des bostoniens semblait également démontrer qu'une PrEP avec une efficacité d'au moins 50% pouvait se révéler coût-efficace. Comme je vous le disais malheureusement pour le moment aucun essai en préparation en Europe. Alors pourquoi est-ce qu'en France on voudrait s'intéresser à la question et pour quelles raisons voudrait-on mettre en place un tel essai en France? Je crois vous l'avoir montré par les données épidémiologiques récentes, qui justifient d'en faire plus dans la prévention pour la communauté homosexuelle. L'intérêt d'un essai qui se mettrait en place en France serait de se préparer à la gestion des résultats des essais en cours. Si les résultats des essais en cours devaient démontrer l'efficacité des PrEP, je crois qu'il est très important qu'on sache comment en France on peut se préparer à mettre à disposition éventuellement ces traitements, à suivre des sujets sains à qui on proposerait ce type de stratégies. Je crois que commencer à réfléchir à cela est important, pour peut-être se préparer à l'utilisation de ces PrEP dans les mois ou plutôt les années à venir. Il nous a semblé, dans le petit groupe que nous avons formé autour de ce projet, que malgré tout, une stratégie de traitement par PrEP continue, tous les jours, paraissait malgré tout difficilement acceptable. Il nous semblait plus pragmatique d'imaginer des traitements à la demande, c'est-à-dire un traitement qui est basé sur le moment de l'exposition au risque. En d'autres termes, le traitement serait pris quand on s'expose au risque, en revanche s'il n'y a pas d'exposition au risque, donc pas de relation sexuelle, il n'y a pas de raison, à vrai dire, de poursuivre le traitement. C'est une réflexion de ce type qui a amené à envisager des stratégies de traitement préventif de la contamination comme pour la grippe et le paludisme où on ne prend un traitement que lorsqu'on est exposé au risque, et lorsque l'on sort de la zone on arrête le traitement.

Ce qu'il nous semblait également, c'est que des stratégies de traitement intermittent permettrait une meilleure adhésion des sujets à ces types de traitement, qu'il y aurait une meilleure compliance à cette stratégie, que dans la mesure où le traitement ne serait pas permanent, on s'attend à une meilleure tolérance et à un meilleur rapport efficacité/tolérance, et puis aussi potentiellement à une réduction du coût, et à un rapport coût/efficacité qui soit également supérieur à celui d'un traitement continu. Par ailleurs, l'activité sexuelle des personnes à risques n'est pas forcément continue de façon « toute l'année, tous les jours », donc il y a vraisemblablement des périodes où il y a une activité plus importante, où on prend peut-être plus de risques qu'à d'autres moments, et il nous semblait que du coup, s'adapter à l'activité sexuelle paraissait plus

logique que d'avoir un traitement en continu toute l'année.

La stratégie thérapeutique proposée est donc un traitement qui serait pris plusieurs heures avant l'exposition, au plus tôt deux heures avant, pour avoir une diffusion du médicament dans l'organisme qui permettrait de s'assurer qu'on a une consommation de médicament suffisante aux sites de pénétration du virus, le traitement serait poursuivi pendant la période des rapports sexuels, qui peut être d'un jour, deux jours, cinq jours, enfin tant que la personne a des rapports sexuels à risques, et puis un dernier comprimé serait pris juste après la fin de ces rapports sexuels, sans dépasser les doses qui sont les doses utilisées dans le traitement, c'est-à-dire un comprimé par jour, de façon à encadrer là encore la période à risques en prenant un traitement avant, pendant, et juste après.

Quelles sont les molécules qui sont utilisables sur le plan thérapeutique? Le Truvada, association de Ténofovir et FTC est clairement la molécule la plus intéressante, d'abord parce que c'est celle avec laquelle on va avoir le plus de données, c'est un traitement donc on connaît également bien l'excellente tolérance, et c'est également un traitement qui a une demi-vie, c'est-à-dire une persistance dans l'organisme quand vous arrêtez de prendre le traitement, qui est relativement longue, de plusieurs jours, ce qui fait que quand on prend un dernier comprimé après le dernier rapport à risques, on a encore une quantité de médicament suffisante pour être protégé plusieurs jours, et c'est évidemment un atout important de ce médicament. Y a-t-il possibilité de faire mieux, pourquoi pas une trithérapie plutôt qu'une bithérapie? Là encore, si on devait choisir une molécule à associer au Truvada, il faudrait une molécule dont la tolérance soit parfaite, aussi parfaite que la tolérance du Truvada, qui, comme je vous l'ai dit, dans les essais contre placebo, sur des périodes courtes de quelques mois, montrait une tolérance aussi bonne que celle du placebo. Il est clair que si on veut proposer un traitement comme cela à des personnes qui ont une activité sexuelle à risques, il est clair qu'il ne faut pas leur proposer un traitement qui va les rendre malades avant qu'ils aient ces rapports sexuels sinon les gens ne voudront pas prendre ce traitement et on comprend bien pourquoi. Malheureusement les molécules qui ont une longue demi-vie et qui seraient utilisables sont des molécules qui ont des effets secondaires qui sont certes rares, mais qui sont, nous a-t-il semblé, inacceptables, ou d'autres produits qui ont des demi-vies courtes qui ne permettraient pas d'assurer une protection suffisante avec une seule prise par jour. Ce que l'on souhaite évidemment c'est avoir un schéma qui soit pratique pour qu'il soit suivi, et l'intérêt du Truvada c'est que vous n'avez qu'un comprimé à prendre par jour, ce qui est quand même

relativement simple pour ne pas oublier et pour avoir une bonne observance. Malheureusement, nous avons eu à ce sujet des discussions avec l'Afssaps, qui est l'agence de sécurité sanitaire des produits de santé en France, qui s'intéressait également à cette stratégie thérapeutique, il y a même eu des études sur sujets sains avec la Névirapine, avec des doses répétées, et malheureusement ces personnes là ont un risque de réaction allergique qui paraissait trop élevé pour qu'on prenne cette option. Donc on en reste aujourd'hui à une option de Truvada donc de bithérapie.

Je vous disais qu'il y avait quelques données pharmacologiques qui sont importantes parce que ces produits ne sont pas actifs sous la forme sous laquelle ils sont ingérés, mais ils sont actifs au sein de la cellule, parce que c'est au sein de la cellule que le virus se multiplie, et ces produits sont triphosphoriés au sein des cellules avec une demi-vie intracellulaire qui varie entre 40 heures pour le FTC et 180 heures pour le Ténofovir, donc plusieurs jours, avec des IC50 qui sont des concentrations qui sont capables d'inhiber la réplication virale. Ces chiffres sont donnés pour être mis en parallèle avec les données dont on dispose pour les sujets sains à qui on va donner une dose de FTC par exemple. Vous voyez qu'après une dose de FTC par voie orale, vous avez une heure après, dans les cellules du sang, une concentration de FTC triphosphate qui est très voisine déjà de la concentration du virus, et que si vous vous placez trois heures après, vous avez là une concentration de FTC qui est déjà dix fois supérieure à celle qui est nécessaire d'atteindre pour inhiber le virus. Cela redescend progressivement douze heures après. Donc clairement, c'est l'avantage également de ces molécules, c'est que quelques heures, quelques minutes après la prise, vous avez déjà des concentrations très efficaces au sein des cellules du sang circulant.

On a des données similaires avec le Ténofovir, des données qui ont été obtenues chez les singes, où vous avez entre 1 à 4 heures après l'administration par voie orale aux singes de Truvada, des concentrations de Ténofovir qui sont largement supérieures aux concentrations inhibitrices, ce qui fait qu'on est assez à l'aise avec un traitement qui serait pris quelques heures avant pour que la personne soit déjà protégée. Chez l'homme on ne dispose de données non pas après la première prise de cachet mais après quelques jours de traitement, une à quatre heures après une prise on a déjà des concentrations qui sont bien supérieures à celles qui sont nécessaires pour bloquer la concentration virale. D'autre part on dispose également de données avec le Ténofovir qui montrent que chez l'homme, vous avez à l'intérieur des cellules du liquide séminal dans le sperme des concentrations de dérivés triphosphates qui sont cent fois supérieures à

celles qui sont obtenues dans le sang circulant, ce qui montre la concentration du Ténofovir à ce niveau. Et puis des données très récentes chez l'animal, qui ont été obtenues par texscan, qui permet de tracer avec un marqueur radioactif la diffusion dans les différents tissus chez l'animal et qui montrent une très bonne diffusion du produit au sein du tissu digestif, ce qui est important si on veut être dans la condition où quelques heures après la prise du comprimé, on est au niveau du tube digestif, au niveau anal, une concentration suffisante. Donc tout ceci pour vous dire qu'il existe des données pharmacologiques qui supportent la faisabilité et l'efficacité de ces pratiques.

Les PrEP intermittentes: je vous ai dit qu'il y avait malgré tout une réflexion importante au CDC, au niveau de la fondation Gates, sur l'étape suivante. Nous ne sommes pas les seuls à réfléchir à des PrEP intermittentes, je vous ai parlé de cette étude de faisabilité qui va se dérouler en Ouganda sur 150 couples sérodifférents, qui va évoluer un petit peu la faisabilité de ce type de traitements, mais avec un schéma qui me paraît là pour le coup un peu curieux. Et puis il y a actuellement deux essais de PrEP qui sont en discussion au CDC, le premier qui est une étude essentiellement de pharmacocinétique pour mesurer les concentrations des deux ARV au niveau des sécrétions génitales et du tissu ano-génital chez 60 participants aux Etats-Unis, et le second qui veut évaluer en Afrique, en Thaïlande, là encore l'acceptabilité et l'adhérence à des schémas de PrEP qui soient soit alternatifs 59'35" soit dépendants des relations sexuelles. Ces deux études sont en discussion, elles n'ont pas encore été approuvées, donc elles n'ont pas mises en places, mais elles sont en discussion au sein de la fondation Gates, et nous avons déjà eu quelques discussions avec les personnes qui au sein de la fondation Gates s'intéressent à la PrEP, de façon à ce que nous soyons associés aux discussions générales qui ont lieu au niveau international sur ces études PrEP, pour que l'information diffuse, tout en sachant qu'il y a évidemment là quand même un petit peu de compétition scientifique.

L'étude que nous proposons est la suivante: c'est un essai qui est randomisé, c'est-à-dire qu'il y a un tirage au sort des sujets qui veulent participer à l'étude entre le traitement et un placebo, c'est-à-dire des gélules qui ne comprennent pas de médicament. Il est clair que cette stratégie est une stratégie complémentaire des autres stratégies de prévention, puisqu'on va s'intéresser et on va s'adresser à des personnes à haut risque de contamination par le VIH, et donc bien entendu, on ne va pas seulement leur proposer le traitement mais on va leur proposer le traitement avec une prise en charge également en termes de prévention, un « counseling », comme on dit, et on donnera également à ces personnes des préservatifs et des conseils. Je reviendrai là-

dessus. Le critère de jugement qui permettra de savoir si l'intervention est efficace ou pas, ce sera de mesurer le nombre de contaminations, l'incidence de l'infection par le VIH dans les deux groupes, et pour cela on se base sur des estimations de l'incidence de la contamination par le VIH dans le groupe étudié, et l'estimation que nous avons faite chez les homosexuels qui ont un comportement qui les expose plus que les autres c'est de 3% par an et vous voyez que les estimations au niveau national que je vous ai présentées au début de mon exposé étaient de 1% par an dans l'ensemble de la population de la communauté gay, et l'estimation que nous proposons de 3% chez les sujets les plus à risques paraît de ce fait somme toute assez raisonnable. C'est d'ailleurs la même estimation qui est observée dans l'essai de vaccination de Thaïlande où on a chez les sujets à haut risque le même taux d'incidence de 3% par an. Donc c'est une hypothèse qui paraît réaliste et qui est la même d'ailleurs qui a été utilisée dans l'essai I-PrEx. Nous faisons l'hypothèse d'une efficacité d'au moins 50% parce qu'en dessous ça nous paraît assez peu intéressant, un suivi de deux ans des sujets, il nous faudrait 1200 volontaires en prenant en compte le fait que les personnes qui acceptent de participer à un moment à l'étude peuvent abandonner l'étude en cours de route et on avait considéré qu'il y aurait 20% de sujets qui abandonneraient l'étude. Ce sont les chiffres que l'on a dans les études précédentes qui nous servent à faire ce type d'hypothèses et à se dire qu'il faut tabler sur 20% de personnes qui en cours de route laisseront tomber. Donc l'essai représente quand même 1800 volontaires, donc c'est un essai énorme en termes de taille en France. C'est la raison aussi pour laquelle on avait souhaité impliquer nos collègues du Canada qui sont tout à fait intéressés; il existe une réflexion à ce niveau-là et je dois aller d'ailleurs au Canada à nouveau au mois de mars pour rediscuter avec eux du projet et de l'avancement du projet. Donc c'est une soumission que nous avons fait ensemble à l'ANRS.

Qu'est-ce qu'on vise à évaluer également dans ce projet? La tolérance au traitement, car c'est vraiment un point essentiel, on ne veut pas entraîner d'effets indésirables ou de complications avec le traitement pour les sujets qui sont volontaires pour participer à l'étude, qui sont bien portants, on veut qu'ils restent bien portants, et c'est même l'objectif de l'étude que d'éviter chez eux des contaminations par le VIH. On veut mesurer également l'observance du traitement, dans les deux groupes d'ailleurs, pour s'assurer qu'il n'y ait pas des personnes qui dans le groupe placebo essaieraient de trouver du traitement. Il y a différentes façons de mesurer l'exposition au traitement et notamment avec l'équipe de pharmacologues qui est impliquée dans le projet, la mesure des ARV dans les cheveux par exemple,

comme on le fait pour les sportifs (c'est pour cela qu'ils se rasent la tête) : on l'a déjà démontré avec des ARV, on peut mesurer dans les cheveux la concentration du médicament, et savoir quelle a été l'exposition au cours du mois précédent. Donc ceci est une façon d'apprécier l'exposition au traitement. Bien sûr, on veut étudier les comportements sexuels, s'assurer qu'il n'y a pas eu de modification des comportements de par la participation à l'étude. Un point qui me semble également essentiel, parce qu'on va s'intéresser à des sujets qui ont des comportements à risques sur le plan sexuel, c'est de s'intéresser aux autres IST: on a parlé de l'hépatite B tout à l'heure, c'est un point important parce que le Truvada a l'avantage d'être un excellent traitement pour l'hépatite B, il est vraisemblable que ce soit un traitement qui ait également l'avantage de pouvoir prévenir l'hépatite B, et il est clair que si on veut motiver aussi les participants à cette étude, il faut qu'ils voient des bénéfices à leur participation à l'étude, et les bénéfices on peut les leur procurer par le biais d'une meilleure prise en charge de leurs IST, que ce soit l'hépatite ou les autres infections bactériennes, syphilis, chlamydia, papillomavirus, et il est clair qu'on veut leur proposer également dans le cadre de cet essai par exemple de les vacciner contre l'hépatite s'ils ne sont pas vaccinés, gratuitement, on peut aussi leur proposer un traitement gratuit de leurs IST, le traitement de leurs partenaires aussi, enfin essayer de montrer qu'il n'y a pas seulement un ciblage de la contamination par le VIH, mais bien de l'ensemble des IST, qui sont, on le sait, fréquentes chez les homosexuels qui prennent des risques, notamment la syphilis, l'infection à chlamydia, etc. On va vouloir étudier la résistance au VIH également chez les personnes qui malgré les stratégies thérapeutiques seraient contaminées. Je voudrais rappeler que dans l'essai qui a été réalisé en Afrique chez les femmes où il y a eu 8 contaminations, 2 sous Ténofovir et 6 sous placebo, il n'y a pas eu de contamination avec virus résistant. Ceci dit il n'est pas exclu qu'avec le Truvada il puisse y avoir des personnes contaminées avec un virus résistant. C'est évidemment une préoccupation, ce sera regardé de manière attentive par le comité indépendant de l'étude. Il est clair qu'aujourd'hui les conséquences d'une résistance sont moindres que dans le passé car on a beaucoup de molécules à notre disposition, donc on pourra quand même traiter efficacement ces personnes. On veut aussi voir dans quelles mesures, si les gens sont contaminés avec un virus résistant, l'infection ne serait pas « atténuée » par rapport à une infection avec un virus sauvage. Et puis bien entendu, on connaît déjà le type de mutations qui pourraient arriver sous Truvada, ce sont essentiellement des mutations au FTC ou 3TC, par contre beaucoup plus rarement on pourra sélectionner une mutation au Ténofovir, qui pourrait quand même rester

efficace. On veut s'intéresser également aux réponses immunitaires et essayer de comprendre pourquoi chez des gens qui sont exposés régulièrement au risque il n'y a pas de contamination: est-ce qu'il existe des facteurs protecteurs? Est-ce qu'il existe une immunité spécifique anti-VIH induite par des expositions répétées sans infection? Ceci peut faire partie également de sous-études. Un autre point important: le coût efficacité. Si on trouve que ces stratégies sont efficaces et qu'on veut qu'elles soient ensuite utilisables et proposées aux personnes, et pas seulement aux personnes homosexuelles mais également à toutes les personnes qui s'exposent à ce risque, on doit pouvoir démontrer que c'est coût efficace, que si on doit proposer ce type de stratégies, on va avoir effectivement moins de contaminations, donc un coût qui au final sera bénéfique pour l'assurance maladie. Vous savez combien ces aspects de coûts sont aujourd'hui importants. Quels seraient les sujets qui pourraient participer à cette étude? Là on rentre dans des aspects qui ne sont pas encore complètement arrêtés, qui devront être affinés au cours des discussions. Des homosexuels masculins adultes, des personnes qui ont des risques élevés de contamination. Evidemment les personnes qui sont dans le cadre d'un couple stable, ce ne sont pas des personnes qui participeront à cet essai, on veut des personnes qui prennent des risques d'exposition, qui ont des rapports anaux, qui ne prennent pas systématiquement des préservatifs, et qui ont des partenaires multiples. C'est clairement la cible de cette étude. On souhaite s'intéresser à des gens qui n'ont pas d'expositions au risque quotidiennes de façon permanente pendant toute la durée de l'étude, si possible concentrées quelques jours dans la semaine ou quelques semaines dans l'année, mais pas tous les jours pendant la durée de l'étude car quand quelqu'un a des rapports à risques pendant deux ans, à ce moment-là cela reviendrait à lui donner un traitement continu, ce n'est pas ce que l'on souhaite. Bien entendu les patients auraient <inaudible> et la possibilité d'être contactés régulièrement.

Le schéma d'essai est le suivant: les patients seraient tirés au sort pour recevoir sous le Truvada, soit le placebo, et le traitement serait pris en le commençant juste avant les rapports sexuels, idéalement plusieurs heures avant, mais au minimum deux heures avant, il serait poursuivi pendant la période des rapports sexuels à raison d'un comprimé par jour, donc de façon à ce que cela soit simple à retenir, et puis le sujet prendrait une dernière dose à la fin du dernier rapport sexuel, idéalement dans les heures qui suivent, et au maximum le lendemain. Les tests seraient réalisés un mois après le début de l'essai puis tous les trois mois de façon à ce que le suivi ne soit quand même pas trop lourd, et puis les sujets

seraient suivis également pendant deux mois après la fin de l'étude de façon à s'assurer qu'il n'y a pas une période de contamination à la fin de l'essai, pour pouvoir dépister les contaminations qui auraient lieu de façon tardive. On a prévu du counselling également à chaque visite, il existe un groupe aujourd'hui autour de France Lert, qui est un spécialiste de ces aspects, pour essayer de définir en partenariat avec des membres d'associations, des médecins spécialistes des centres de dépistage du VIH et des IST, comment essayer d'organiser cela au mieux, avec un counselling qui associerait une information sur les protocoles, ce qu'on veut faire, comment il faut prendre le traitement, motiver les gens pour participer et rester dans l'étude jusqu'au bout, rappeler les modes de prévention de l'infection par le VIH, rappeler comment on utilise le préservatif en en distribuant, rappeler également qu'il existe des stratégies de traitement post-exposition pour les gens qui auraient une exposition avérée avec une personne séropositive, comment diagnostiquer rapidement une primo-infection, car si on peut diagnostiquer la primo-infection, en expliquant aux gens quels sont les symptômes, de façon à ce que ces personnes soient prises en charge tout de suite par l'équipe, et qu'on n'attende pas la prise suivante pour diagnostiquer l'infection et éviter ainsi une sélection, peut-être, de souches résistantes à l'origine de la contamination. Un point également très important dans cette stratégie, c'est pourquoi on ferait un essai contre placebo, c'est-à-dire qu'on donnerait aux patients soit un médicament, soit une gélule qui ne comprendrait pas de médicaments. C'est un peu long à expliquer mais cela mérite de s'y appesantir quelques minutes parce que c'est un point essentiel du projet, et comme je l'ai dit tout à l'heure on a besoin d'un soutien des associations et d'adhésion à ce projet si on veut le mettre en place. L'essai contre placebo est justifié par les hypothèses suivantes: d'abord on admet que les essais de PrEP continue dont on a parlé jusqu'à présent vont démontrer un bénéfice. L'importance du bénéfice est à discuter mais en tout cas on admet d'emblée que ces essais de PrEP continue vont marcher et vont montrer un certain degré de protection, difficile de dire à l'avance quelle importance en termes de prévention, mais en tout cas un résultat positif. Il est clair que si les essais de PrEP continue ne montrent pas de bénéfices, à ce moment-là, pour nous, il n'y a pas lieu d'aller plus loin, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement. Il est clair pour nous que si les résultats des études qui vont arriver dans le courant de l'année 2010 montrent que les essais de PrEP continue ne fonctionnent pas, pour nous la réflexion s'arrête, il n'est pas question d'aller vers un essai évaluant les PrEP intermittentes. Cela dit, on n'est pas obligé non plus d'attendre les résultats de tous les essais en cours pour le mettre en place en France et pour

démarrer un projet, car les essais mettent en place un certain nombre d'analyses intermédiaires tous les six mois, qui sont analysées et évaluées par des comités indépendants, pour s'assurer que l'essai reste éthiquement valable. Mais les résultats définitifs pour l'essai I-PrEx ce sera plutôt pour 2011, si l'essai va jusqu'à son terme. Donc est-ce qu'on doit rester, nous, pendant cette période, sans rien faire, ou est-ce qu'on peut déjà commencer à mettre en place un projet?

On fait un certain nombre de constats: d'abord, un seul essai, aussi positif soit-il, ne sera pas suffisant pour que les PrEP puissent être utilisées. Il est clair que pour les décideurs il ne sera pas suffisant d'avoir un seul essai de PrEP positif pour que ce soit utilisé. Il nous semble également que les PrEP continues, je vous l'ai dit tout à l'heure, ne sont pas en pratique utilisables parce que cela veut dire une tolérance moindre, un coût relativement élevé, et on pense qu'en pratique les gens ne le prendront pas de façon continue, ils le prendront le plus souvent à la demande, alors autant évaluer ce qui se fera dans la pratique, c'est-à-dire des schémas à la demande.

Que pourrait-on faire comme études? Effectivement, la question qui peut se poser, c'est pourquoi on ne compare pas un traitement avec PrEP continue avec un traitement PrEP intermittente ou PrEP à la demande. Le problème, c'est que si on veut faire cette comparaison, on ne peut tout simplement pas, parce qu'il faudrait plus de 10 000 personnes pour réussir à la faire. C'est donc tout simplement pas réaliste, même à l'échelle mondiale. D'autre part, il est clair que si on mettait en place un essai comme celui-là, les patients sachant qu'ils prennent un traitement potentiellement actif, risqueraient de modifier leurs comportements sexuels, et ceci pourrait biaiser les résultats. Si on démontre qu'une PrEP continue a un certain degré d'efficacité, et qu'on veut évaluer PrEP continue et PrEP intermittente, les personnes participant à l'essai sachant que le produit a un certain degré d'efficacité pourraient relâcher leur comportement et peut-être s'exposer de façon plus importante, et ceci pourrait gêner l'interprétation des résultats.

C'est la raison pour laquelle la seule manière réalisable d'évaluer un essai de PrEP intermittente, c'est de faire un essai contre placebo. En effet dans un essai contre placebo, je vous l'ai dit, les effectifs sont quand même très élevés, 1500 à 1800 personnes, mais ceci nous semble réalisable en France et au Québec sous réserve d'une mobilisation importante, et c'est dans ce cadre que le rôle des associations est capital. L'intérêt de l'aveugle, il ne faut pas le sous-estimer: il est important que les patients soient en aveugle dans la mesure où s'ils sont en aveugle ils ne sauront pas s'ils prennent un traitement ou un placebo. Il sera plus facile de leur dire « vous ne savez pas si vous prenez un traitement ou pas, donc attention,

vous avez un comportement qui vous expose au risque de contamination par le VIH, il est donc essentiel que vous preniez des précautions pour limiter ce risque ». Ceci devrait éviter les biais de compensation, et devrait faire en sorte que dans les deux bras le comportement vis-à-vis du risque sexuel soit le même. Un autre avantage du placebo, c'est que cela permet d'évaluer la tolérance. Comparer les deux bras, c'est la meilleure façon de pouvoir évaluer la tolérance de façon à ne pas rapporter à tort des effets indésirables à la prise du traitement.

En termes de faisabilité, est-ce une étude faisable en France? Je vous l'ai dit, le partenariat avec les associations est important et ce type de projets correspond bien à l'évolution que nous observons à l'ANRS où les associations jouent un rôle de plus en plus important dans la recherche et dans l'évaluation de stratégies en termes de dépistage. Il y a une difficulté qu'il ne faut pas sous-estimer ici, qui est celle du recrutement, car il faut une large mobilisation. Il y a aussi des difficultés logistiques pour qu'on puisse s'adapter au suivi de ces sujets à risques, mais après tout d'autres dans le monde ont mis en place ces projets et ils y sont arrivés. Si on est arrivé à surmonter ces difficultés au fin fond de l'Afrique on devrait y arriver en Europe. Les problèmes budgétaires sont des points évidemment clés, l'ANRS à elle seule ne pourra pas subventionner ce projet, il faudra des partenariats avec le Ministère de la Santé, des partenariats avec le gouvernement canadien qui pourrait être intéressé de participer à la subvention de cette étude, ce qui est évidemment un point important, et puis avec le secteur privé, et c'est vrai que nous avons déjà eu quelques contacts avec la fondation Gates qui est intéressée par la réflexion que nous avons en Europe, et qui pourrait être un partenaire à solliciter dans ce domaine.

Une première évaluation de faisabilité a été faite par Bruno Spire et les membres de l'association Aides, sur quelques patients. Dans le projet que nous avons soumis à l'ANRS, nous l'avons soumis en deux étapes. Même si l'on sait qu'il faudra 1500 à 1800 sujets pour répondre à la question, on voulait dans un premier temps savoir si nous arriverions à recruter 500 personnes. Il y a donc un questionnaire de faisabilité qui a été réalisé par Bruno Spire chez 462 personnes séronégatives, vous voyez qu'il y avait un nombre de partenaires élevé, en moyenne 19 partenaires dans les 12 derniers mois, qui avaient une activité sexuelle qui était surtout le vendredi, samedi et dimanche, plus que dans certains jours de la semaine. Lorsqu'on demandait si ces personnes prenaient des risques et n'utilisaient pas les préservatifs de temps en temps, on s'apercevait que lors de la pénétration anale active ou passive, 25% des sujets interrogés disaient avoir pris un risque au cours des mois précédents. On a également interrogé les personnes pour savoir si elles étaient intéressées

par une participation à cette étude, et vous voyez qu'au moins 40% des personnes se disaient ou assez intéressées ou très intéressées pour participer à un tel projet, ce qui dans une première enquête d'évaluation n'est pas si mal. On a également essayé d'évaluer quels étaient les éléments qui étaient associés à l'intérêt des sujets à participer à cette étude, et on a vu une chose intéressante, c'est que ce sont les sujets les plus jeunes, ceux qui ont le plus grand nombre de partenaires, et ceux qui sont les plus à risques qui sont les plus intéressés pour participer et c'est bien la cible que l'on veut viser avec ce projet.

En conclusion, et je vais m'arrêter là parce que je me rends compte que j'ai été assez long et je m'en excuse, une stratégie de PrEP ne serait pas une stratégie évaluée seule mais serait une stratégie complémentaire à celle des autres stratégies de prévention chez les homosexuels masculins, qui nécessite une coordination de nombreux partenaires de la recherche, et je n'ai pas beaucoup insisté sur les aspects socio-comportementaux, mais il est clair qu'il y a un volet sciences sociales important dans ce genre de projets, un financement qui reste à trouver. Je termine en disant que c'est un défi à relever mais il me semble qu'un consensus commence à se faire autour de l'évaluation de cette stratégie, en tout cas la présentation que j'ai pu faire aujourd'hui aux spécialistes du VIH et des essais thérapeutiques a recueilli un écho très favorable sur l'évaluation de cette stratégie. Maintenant, ça ne suffit pas, encore faut-il que les associations soient convaincues et qu'elles arrivent à convaincre elles-mêmes les sujets les plus à risques de participer à un tel projet, et ça évidemment c'est quelque chose de difficile mais qu'on peut essayer de mettre en place. Je vous remercie pour votre attention. [Applaudissements]

Question de la salle: Bonjour, je voudrais revenir sur les questions de coûts, il me semble que la boîte de Truvada ça coûte 500 ou 600 euros?

Jean-Michel Molina: Oui, les aspects de coûts sont évidemment importants, c'est pour cela que dans cette étude, si elle se met en place, il y aura une évaluation « coût/efficacité », car il faudra mettre en balance avec le coût du traitement évidemment le nombre de contaminations qu'on aura évitées et donc le nombre de personnes chez qui on aura évité un traitement pour plusieurs dizaines d'années. Donc voilà, tout ceci sera évalué et évidemment tout dépendra du degré de protection. Si on prévient 70% des contaminations c'est pas la même chose que si on en prévient 10 à 15%, donc ceci va évidemment entrer en ligne de compte en termes de coûts/bénéfices. Après tout dépend de ce que l'on juge important et de quel coût on met en rapport avec une contamination évitée et avec des années de vie gagnées pour les personnes. Quel est le prix qu'on est prêt à payer? Je crois que c'est une

question qui se poserait après les résultats d'un essai comme celui-là. S'il se met en place, encore une fois, ce ne serait qu'une première étape. Bien entendu, si ces stratégies de PrEP fonctionnent, ça veut dire qu'il y a là des recherches pour plusieurs années pour essayer de définir la meilleure stratégie, la meilleure façon de procéder, les meilleurs traitements, et de quelle façon réellement on peut convaincre que cela vaut la peine d'être mis en place. Et les questions de coût viendront à ce moment-là dans la discussion.

Emmanuel Chateau: Il y a eu plusieurs tentatives d'études coût/efficacité sur les PrEP à partir de modélisations. En proposant par exemple une efficacité à 80% – parce que vous n'avez pas indiqué dans l'évaluation, je crois, le niveau d'efficacité que vous imaginiez tester – on avait un coût d'infections évitées de 10 000 dollars, et cela passait à 20 000 dès lors qu'on était à 60%. Donc il y a déjà eu des anticipations là-dessus par rapport au coût d'une infection à VIH en termes de prise en charge, et cela paraît quand même des dimensions raisonnables. Cependant il y a d'autres questions à poser ensuite sur de tels outils qui présenteraient seulement des stratégies de protection partielle.

Intervention: Par rapport au coût que tu disais, il me semble même que c'est largement inférieur au coût efficacité du dépistage. C'est plusieurs milliers d'euros sur les études coût-efficacité du dépistage.

Emmanuel Chateau: Attention, c'est chez les gays, donc il faut regarder le coût/efficacité chez les gays. Et à mon avis chez les gays il ne doit pas être très cher.

Intervention de la même personne: Oui, effectivement. Moi ce qui me pose plus question, c'est comment à partir de cette étude on pourrait généraliser? La question cruciale, il me semble, c'est la question des comportements. Or il me semble que c'est assez difficile de tirer quelque chose sur les comportements, même si vous avez dit que vous voulez les étudier, dans la mesure où vous avez dit en même temps qu'il s'agit bien de faire comprendre aux personnes qui seront dans l'essai qu'ils peuvent avoir un placebo comme un traitement efficace. Du coup, peut-être que les personnes vont changer leur comportement parce qu'elles se sentent protégées, mais en réalité, est-ce que dans une étude comme cela les personnes vont véritablement se considérer comme protégées et donc modifier leur comportement et s'il y avait une généralisation en disant que dans cette étude on a montré que les personnes qui observent bien le traitement ne prennent pas plus de risques, ça serait sans doute différent une fois qu'on aurait les résultats de cette étude.

Jean-Michel Molina: Oui, je comprends bien votre question, et c'est une question tout à fait importante. Je crois que là on n'en est qu'à la première étape, et la première étape c'est de

démontrer sans que les gens modifient leur comportement, ou en le modifiant de la même façon dans les deux groupes, puisqu'ils seront en aveugle et que le tirage au sort à cet avantage c'est qu'en principe les modifications de comportements si elles existent seront réparties de façon équitable entre les deux groupes. Le but de l'essai c'est de démontrer le bénéfice de l'intervention thérapeutique. C'est pour cela qu'on veut contrôler les autres paramètres. Il est évident que si on se base dans le meilleur des cas, c'est-à-dire un traitement à la demande qui s'avère efficace en termes de prévention de la contamination, il restera après à savoir quelle est l'étape suivante et comment l'utiliser en pratique. Le parallèle que l'on peut faire c'est celui de la circoncision. Les premières études sur la circoncision ont montré que dans le cadre d'un essai thérapeutique on arrive à démontrer que l'intervention en elle-même en Afrique permet de réduire le risque de l'infection par le VIH, et par la suite on passe à une échelle différente, et on regarde en mettant en place la circoncision, ce qu'il se passe sur le terrain lorsque c'est utilisé en dehors d'essais thérapeutiques, dans le cadre d'une cohorte, par exemple. Il est clair que les choses ne s'arrêteront pas là, si l'essai est négatif, ça s'arrête là, mais si c'est positif, il faudra après envisager d'autres études où cette fois on voudra par exemple s'assurer qu'on ne perd pas le bénéfice de la stratégie avec une exposition au risque qui serait plus importante, et évidemment ça sera analysé de façon attentive, mais c'est une étape ultérieure à envisager après la fin de ces premières étapes qui ont déjà pour but de savoir si ça marche. Après la question de savoir si ça marche, il y a comment ça s'utilise en pratique. Et pour l'instant on en est encore à est-ce que ça marche dans le cadre d'un essai bien contrôlé.

Question de la salle: J'ai une question par rapport au suivi du bras contrôle. Dans une des diapositives vous parlez de counselling et de distributions de préservatifs, et dans une diapositive vous parlez aussi de la PEP, alors je n'ai pas tout à fait compris si vous parlez d'informations sur la PEP ou si vous parlez de mise à disposition facilitée de la PEP? Et ça me paraît être une question importante aussi par rapport à l'histoire du placebo, parce que je comprends très bien les questions de puissance statistique qui vous préoccupent en tant que personne qui doit produire des résultats valables, mais je me demande au fond pourquoi ne pas comparer une stratégie qui a déjà fait ses preuves, la PEP, même si, si je comprends bien, cela fait longtemps qu'elle n'a pas été évaluée en France, avec une autre stratégie qui serait par exemple la PrEP intermittente?

Jean-Michel Molina: Peut-être n'ai-je pas été clair, mais il est clair que dans ce protocole, le Traitement Post Exposition est proposé à tout le

monde, c'est-à-dire qu'on va informer les gens lors du counselling que s'ils sont exposés à une personne dont ils savent qu'elle est séropositive ou qu'elle est manifestement à risques, on va leur dire que la PEP ça existe, parce que c'est déjà disponible. Il est difficile de faire des études sur des stratégies qui sont déjà disponibles. Dans les deux bras on va informer les gens sur ce que c'est que le Traitement Post Exposition, et bien entendu, leur faciliter l'accès au TPE dans les deux bras de l'étude.

Intervention de la même personne: Je comprends bien, la PEP est proposée à tout le monde, mais on sait bien qu'il y a des problèmes d'accessibilité à la PEP. On pourrait aussi imaginer de mettre le paquet sur la PEP, c'est-à-dire avoir des kits...

Jean-Michel Molina: Mais c'est clairement notre intention. Comme je l'ai expliqué, il ne s'agit pas seulement d'évaluer le traitement mais aussi de faire en sorte, puisqu'on va s'intéresser à des sujets qui sont à haut risque de contamination, de réduire le risque par tous les moyens aujourd'hui disponibles, c'est-à-dire l'information, la mise à disposition des préservatifs, le counselling et puis aussi un accès facilité à la PEP, clairement. Il serait difficilement acceptable de faire autrement.

Emmanuel Chateau: C'est quand même pas sans poser questions parce que si la personne est déjà sous Truvada, comme vous allez lui prescrire un TPE alors qu'elle prend déjà du Truvada? Donc vous allez avoir une sortie de l'essai, cela va réduire vos effectifs, comment on peut gérer cela? Et l'autre question que je souhaitais vous poser, c'est pour les deux heures avant l'exposition ; du coup est-ce que c'est pas une PEP?

Jean-Michel Molina: Pour répondre à la question des TPE, c'est évidemment un sujet qui a été discuté. Il n'est pas question d'empêcher les gens, au contraire, on doit leur faciliter l'accès au TPE. Dans la mesure où on est en double aveugle, dans les deux bras les gens vont avoir accès au TPE. Simplement, la précaution qu'on va prendre, c'est que si les gens prennent un TPE, pour éviter un surdosage médicamenteux, pendant la durée du TPE qui n'est que d'un mois, les gens arrêteront leur traitement, que ce soit un placebo ou du Ténofovir, et ils reprendront le traitement par la suite. On s'intéresse pendant une période de deux ans, chez ces sujets, à des expositions répétées au risque. Donc si pour une exposition il y a eu un traitement par PEP, eh bien voilà, les sujets n'ont aucune raison de sortir de l'essai, ils restent dans l'essai. Simplement cela peut, pendant cette période-là, diminuer un petit peu dans les deux bras de l'essai le risque d'exposition, mais après tout, si on s'intéresse à ces personnes c'est parce qu'on a un nombre de contaminations très élevé dans ce groupe, et qu'on veut essayer de réduire le risque. C'est quand même cela, l'objectif. Donc si on arrive simplement en mettant en place un essai, c'est déjà très bien, si on peut mesurer que la PrEP

associée aux autres mesures de prévention a un effet positif en termes de prévention des contaminations, c'est mieux. C'est cela qu'on veut essayer de montrer. Le Traitement Post Exposition n'est pas un problème; on va essayer de le faciliter, et les gens y auront accès dans les deux bras, simplement on arrêtera le traitement de l'essai pendant la période de la PEP. Pour la deuxième question: le nom n'est pas très important, ce qu'on essaie c'est de proposer aux gens un traitement qui serait démarré avant l'exposition, parce que les modèles animaux nous montrent que c'est encore mieux si on démarre le traitement avant l'exposition qu'après l'exposition, donc on essaie de se mettre dans la meilleure configuration possible pour prévenir la contamination. C'est vrai que c'est un petit peu entre les deux puisqu'on démarre le traitement avant, qu'on prend un traitement pendant l'exposition et qu'on continue avec une dernière dose après la dernière exposition. On fait à la fois un peu de PrEP et de PEP, simplement la PEP ce n'est qu'une seule prise, alors que les PEP aujourd'hui c'est une trithérapie pendant un mois, donc ce n'est pas tout à fait la même soumission au traitement.

Fabrice Pilorgé: Imaginons que les résultats soient relativement encourageants, 70 ou 80%, un taux acceptable, ça ne sera jamais 100% et ça on le sait déjà, de même qu'un vaccin contre l'infection à VIH, comme beaucoup de vaccins d'ailleurs. Ça veut dire qu'on est prêt à accepter une stratégie comme étant une stratégie de prévention partielle. Je voudrais que les gens qui sont autour de la table développent un peu les enjeux éthiques que ça peut poser, en termes conceptuel, en termes pratique, et comment ces enjeux éthiques peuvent être dépassés. C'est une question évidemment que j'adresse aussi en priorité à Hugues et Emmanuel, puisque ce serait la première fois qu'Act Up accepterait ou se mettrait en tout cas en position publique de dire « on participe à la construction d'un essai dont l'enjeu est un outil de prévention partielle ». Je voudrais que vous développiez un petit peu là-dessus.

Emmanuel Chateau: D'abord on ne connaît pas les résultats des PrEP avant d'avoir fait les essais. Là le problème de celui-ci c'est que c'est un essai de stratégie intermittente, donc effectivement les risques de réduction de l'efficacité de l'essai sont plus importants parce qu'il y a des difficultés d'organisation de la prise mais qui peuvent contrebalancer des difficultés d'observance qu'on peut imaginer pour des essais PrEP continue. Moi je ne crois pas qu'on doive avoir un raisonnement *a priori* sur une recherche; d'ailleurs jusqu'à présent dans la critique des essais de PrEP, la critique n'a pas porté sur le fait qu'il s'agisse de stratégie partielle, elle a porté sur des problématiques d'éthique dans cette recherche, et sinon on n'aurait pas participé à un certain nombre de réunions depuis bientôt cinq ans si le sujet ne

nous intéressait pas. Ces questions-là doivent être adressées et on ne peut pas y répondre avant d'avoir un certain nombre de résultats et soutenir une recherche pour développer la connaissance, ça n'a rien à voir avec déterminer à l'avance comment on pourrait utiliser une option dont on ne connaît pas actuellement le niveau d'efficacité et la manière de l'utiliser, je crois qu'il faut vraiment être très clair. D'ailleurs aux Etats-Unis, personne n'est capable de dire aujourd'hui comment on pourrait l'utiliser. La présentation que je devais faire devait en partie aborder ce genre de questions, mais je ne pense pas que j'aurai le temps d'élaborer ce propos. A mon avis on est d'abord déjà dans un contexte de recherche, qui ne détermine pas la suite.

Question de la salle: Ma question porte sur un ordre de grandeur, pour un Traitement Post-Exposition rapporté à un traitement annuel à vie de trithérapie.

Jean-Michel Molina: Cela dépend évidemment des trithérapies, mais on peut considérer que c'est de l'ordre de 900 euros mensuels. Donc 900 euros, c'est le traitement d'une post-exposition, puisqu'on donne en général un traitement post-exposition pour un mois. Si vous le donnez pour traiter une personne séropositive, sur un an vous multipliez par douze et cela vous donne la somme. Jean-François Delfraissy: On peut peut-être rajouter aussi que ce n'est pas seulement un problème de coûts, et qu'il y a quand même une très grosse différence entre l'utilisation d'ARV à visée préventive, et d'un traitement continu pour lequel il y a des coûts qui heureusement en France sont encore assumés, il y a aussi toute une série d'effets secondaires sur le long terme. Il y a bien d'autres choses que les coûts.

Question de la salle: je voudrais revenir sur le taux d'incidence de 3% que vous prenez comme hypothèse. Il est déjà trois fois plus élevé que la moyenne qu'on estime dans la population homosexuelle en général, vous dites qu'on vise une population qui prend des risques, mais qu'ils vont être bien encadrés: counselling, accès privilégié, comme vous l'avez expliqué, à la PEP après des prises de risques, dépistage et prise en charge optimale, comme cela devrait être pour tous les homos, des autres IST, si sont des cofacteurs de l'infection à VIH. Donc si tout cela est vraiment pas pour la galerie, ça devrait normalement arriver à faire s'écrouler le taux d'incidence de la population qui est dans l'essai. Comment vous estimez cet impact et est-ce que ça ne remettra pas en cause le nombre nécessaire de personnes à recruter pour que cet essai donne des résultats significatifs statistiquement?

Jean-Michel Molina: Merci pour cette question, je crois que vous avez mis le doigt sur un point très délicat et difficile. Quand on conçoit un projet comme celui-là il faut faire des hypothèses au départ, ces hypothèses nous permettent de

calculer le nombre de sujets qu'il faut faire participer à une étude pour obtenir des résultats. On a basé ces estimations sur quelques hypothèses, tous les essais de PrEP sont construits de la même façon. On a une incidence aujourd'hui sur les gays en France qui est de l'ordre de 1% pour tout venant, donc si on s'intéresse aux personnes les plus à risques on peut estimer que 3% c'est une estimation raisonnable. Maintenant, vous avez tout à fait raison, et c'est un risque de l'étude d'ailleurs puisqu'on veut prendre en charge des personnes qui ont des rapports à risques, il n'est pas exclu effectivement qu'on se retrouve avec une incidence qui diminue de par les interventions qu'on va faire, et qu'on ne puisse pas conclure à la fin de l'étude. C'est évidemment un risque et on connaît bien cela dans les essais thérapeutiques car on peut être amené parfois à arrêter une étude par « futilité », c'est-à-dire qu'on sait à l'avance qu'on n'arrivera pas à démontrer quoi que ce soit. C'est cela, le rôle d'un comité indépendant, c'est-à-dire de personnes qui sont extérieures à l'étude, qui ne sont pas impliquées directement dans l'essai mais qui ont accès aux résultats, qui sont tenus à une confidentialité parfaite jusqu'à la fin de l'étude, et qui peuvent en cours d'étude regarder les résultats et pouvoir dire « votre taux d'incidence, de toutes façons, est très très bas, beaucoup plus bas que vous ne l'aviez évalué au départ, donc soit vous arrêtez, soit il faut multiplier vos effectifs par tant ». A ce moment-là, les questions sont posées au conseil scientifique de l'essai sur la capacité qu'il peut avoir à recruter plus de personnes, ou à obtenir le financement nécessaire pour augmenter la taille de l'étude, donc tout ceci, ce sont des questions qui évidemment dans un essai comme celui-là vont se poser régulièrement en cours d'étude, et donc on part au début avec une estimation parce qu'il faut avoir au départ une estimation du nombre de sujets donc un coût, et je vous ai dit qu'il fallait réunir au départ un certain nombre de partenaires et de subventions pour un coût comme celui-là. Il est clair que le risque que vous soulignez existe de façon indiscutable dans un essai comme celui-là, eh bien c'est quelque chose qu'il faudra évaluer en cours de projet, et encore une fois, on a l'habitude dans les essais thérapeutiques, de réagir à ce genre de situation. Toute la difficulté de ce projet c'est que c'est lourd à mettre en place, il faut un grand nombre de participants, effectivement rien ne nous dit que l'essai va être positif, rien ne nous dit qu'on pourra démontrer un bénéfice, rien ne nous dit déjà qu'on pourra recruter des sujets volontaires pour ce projet, et puis qu'on arrivera à démontrer le bénéfice. Mais il me semble que c'est une question importante, que dans le domaine de l'infection à VIH aujourd'hui il reste peu de questions majeures, et celle de réduire le nombre de nouvelles contaminations par un traitement

semble être une question quand même importante, qui mérite je crois de l'investissement en termes de recherche, et comme on le disait, si le résultat c'est qu'on ne peut pas démontrer le bénéfice de la PrEP, mais qu'on a montré que chez des sujets à haut risque, en les encadrant, dans le cadre d'un projet, avec le counselling, le traitement des IST, qu'on a réduit chez eux le nombre de nouvelles contaminations, eh bien en soit c'est un résultat. Et si, de par une étude qui serait menée en France et qui serait quand même très large, parce que pour recruter toutes ces personnes il faudrait une diffusion très large de l'information, on arrive à faire diminuer le nombre de nouvelles contaminations chez les homosexuels masculins, eh bien c'est quand même l'objectif du projet. L'objectif du projet c'est de réduire l'incidence des nouvelles contaminations, si on y arrive indirectement, tant mieux.

Emmanuel Chateau: Mais enfin, on le sait déjà! Dans tous les essais préventifs, on a une réduction des contaminations quand le counselling est bien fait. Donc on n'a pas besoin d'en refaire un pour le savoir. Et d'ailleurs on sait, du coup, que si on s'occupe correctement des gens, on a un meilleur niveau de protection, puisque tous les essais déjà faits sur la prévention, il y en a quand même eu un paquet, disent tous pareil. Ça paraît quand même un peu irresponsable de dire qu'au moins on aura ça. Il y a beaucoup d'argent en jeu pour mener une telle étude. Si on mène une telle étude, il faut qu'on se garantisse d'avoir des résultats. Et donc la question de l'incidence, ça n'est pas une question en passant, je pense qu'elle est très importante notamment dans un essai PrEP intermittent. L'articulation de la prise de médicament avec la prise de risques est plus complexe, donc...

Jean-Michel Molina: Non mais, loin de moi l'idée de penser que ce n'est pas un problème important, maintenant comme je vous l'ai dit, il faut faire une hypothèse au départ, l'hypothèse que nous avons faite paraît raisonnable, et puis c'est une hypothèse qui peut être affinée en cours d'étude par les résultats qu'on aura en cours d'essai et qui nous seront fournis par cette étude, par d'autres études également qui seront menées, l'étude I-PrEX qui va toucher une population voisine, ça sera aussi intéressant de savoir dans cette étude ce qu'ils ont eu comme incidence. Aujourd'hui, les essais sont construits un peu de la même façon. On peut se tromper, et on peut être amené à réviser les hypothèses que l'on fait, mais ce n'est pas forcément un problème insurmontable, car en cours d'étude on peut être amené à réviser cette hypothèse et à augmenter la taille de l'étude. Ça fait partie des choses qui seront à regarder attentivement dans le cadre de l'étude. Je ne crois pas qu'on puisse en dire tellement plus aujourd'hui.

Question de la salle: Vous avez une idée des effectifs qu'il faudrait si par exemple vous

constatiez que le taux d'incidence ne serait que de 1%, au bout de six mois ou un an?

Jean-Michel Molina: Je voudrais vous répondre, mais je ne peux pas vous répondre précisément, je dirais une bêtise. On a une équipe de statisticiens qui a participé à l'élaboration de ces hypothèses, il faudrait leur poser la question. En tout cas il faudrait augmenter de façon sûrement importante les effectifs. Est-ce que c'est réaliste? Je vous ai dit que la première partie du projet c'est déjà de voir si on arrive à recruter quelques centaines de volontaires pour le projet. Et puis tout va dépendre de l'engouement qu'il y aura autour de ce projet, est-ce qu'il va être très facile de recruter ou très difficile? Autant j'ai l'expérience du recrutement des personnes qui sont déjà séropositives dans les essais thérapeutiques, autant là on s'intéresse à des sujets qui ne sont pas malades. Je crois qu'il faudra essayer de les convaincre que ça en vaut la peine, et là il y a une incertitude. Je n'ai pas de moyen, en dehors de la petite enquête dont je vous ai présenté les résultats préliminaires, qui laissent penser qu'un certain nombre de personnes sont intéressées avec des informations encore limitées sur ce projet. Voilà, il me semble qu'en tout cas cela vaut la peine d'en parler et d'essayer de sensibiliser les personnes à risques à un projet comme celui-là, et de voir si on arrive à mobiliser. Je ne sais pas ce que vous en pensez, pensez-vous que ce soit un projet qui soit attractif?

Emmanuel Chateau: Je ne suis pas sûr que la question se pose de façon aussi simple que ça. Il faudrait déjà savoir si le projet garantit la sécurité des participants, il y a tout un tas de questions à traiter d'abord.

François Berdougou: J'ai une question sur le profil des personnes qui seraient incluses: jusqu'à présent ça ne me semble pas très très clair. On parle de personnes à risque, à haut risque, à très haut risque, etc., je n'ai pas senti que c'était très clair dans la présentation ou en tout cas je n'ai compris quel type de personnes ça pouvait être, j'ai bien compris que ça excluait les personnes dans des relations stables exclusives, mais ensuite je voudrais en savoir un peu plus et notamment sur les résultats que vous donnez par rapport aux études déjà menées, et au fait que les comportements ne changent pas durant l'essai, parce que si les personnes incluses sont d'ores et déjà incluses parce qu'elles ont des comportements risqués voire très risqués, on peut attendre qu'elles n'aillent pas dans du encore plus risqué, parce qu'elles sont déjà engagées dans des pratiques à risques, du coup est-il si logique que ça que les comportements ne changent pas?

Jean-Michel Molina: C'est une question également importante. Encore une fois, l'étude n'en est qu'au stade de projet, et c'est au cours de réunions comme celle-ci qu'on essaie d'affiner les choses et d'essayer d'obtenir un consensus aussi sur ce qui est la « cible idéale » pour un tel projet. Clairement,

cela a été redit, les gens qui ne prennent pas de risques, qui sont soit dans une relation stable, soit qui utilisent systématiquement un préservatif, ne participeront pas à cette étude. Les personnes qui sont ciblées sont des personnes qui sont à risque de contamination par le VIH, qui sont donc des personnes qui ont des partenaires multiples, qui ont des rapports anaux qui ne sont pas toujours protégés. Cela définit déjà relativement bien un certain groupe de personnes. Ce sont déjà des définitions de populations cibles qui sont retrouvés dans d'autres essais et notamment l'essai I-PrEX, on a échangé avec eux nos protocoles pour voir comment eux travaillaient parce qu'il ne s'agit pas de repartir de zéro mais d'utiliser aussi l'expérience acquise par d'autres, sur des sujets qui sont assez voisins même si la stratégie est différente, les populations cibles sont assez voisines. Donc on va se caler aussi sur ce qui a déjà été fait ailleurs. Je ne sais pas si ça peut vous aider, mais clairement cela fait partie encore des éléments de discussion possible, et les choses ne sont pas figées, il y a encore de la marge pour des discussions autour de ce projet. On souhaiterait effectivement, dans le cadre actuel d'une évaluation qui est en cours, essayer d'avoir les meilleurs avis possibles pour avoir le meilleur projet possible, et qui corresponde réellement aux besoins.

On ne souhaite pas, par exemple, des sujets qui utiliseraient des drogues par voie intraveineuse, parce qu'on souhaite évaluer ces stratégies dans le risque de transmission sexuelle.

François Berdougou: Il y a la question de l'âge, c'est-à-dire que vous dites que dans l'étude de faisabilité ressortent des gens plutôt jeunes. Est-ce que vous pourriez nous parler de l'âge, parce que justement dans les nouvelles séropositivités chez les gays en France en ce moment c'est plutôt pas dans les vingt ans mais plutôt de trente à quarante, du coup est-ce qu'on parle de cette tranche-là?

Et une dernière chose sur le groupe ciblé, si on imagine qu'une part des transmissions, parmi les gays en particulier, se fait lors de fellations, dans un contexte où le partenaire qui transmet est en primo-infection et ne se sait pas séropositif, comment est-ce que cela se combine avec les critères d'inclusion, comment ça vient biaiser la situation éventuellement, etc.?

Jean-Michel Molina: Sur l'âge. Il n'y a pas de restrictions, dans les études en général, il faut que les gens soient adultes pour pouvoir signer un consentement éclairé de participation à l'étude. En France c'est 18 ans, donc on peut donc imaginer à partir de 18 ans, et il n'y a pas forcément de limites supérieures, même si effectivement on s'intéresse plutôt aux sujets dans les tranches d'âge les plus jeunes. Sur les risques que vous évoquez, il y peut y avoir transmission dans la situation que vous décrivez, maintenant encore une fois pour cibler une population à risque, on ne souhaiterait peut-être pas, par exemple, ne s'intéresser qu'aux gens

qui ont des rapports par fellation, et qui n'ont pas de rapports anaux. Un des critères qu'on avait mis en avant c'est qu'il puisse y avoir des rapports anaux, ce qui n'empêche pas qu'il puisse y avoir des fellations, mais s'il n'y avait que des fellations exclusives, je ne suis pas sûr que ce soit des personnes qu'on veuille inclure dans l'essai car...

Emmanuel Chateau: Non mais vous voulez dire qu'il n'y a pas assez de contaminations pour que ça puisse être là dans l'essai.

Jean-Michel: Il faut aussi que la population puisse être assez homogène, et que pour le message à la fin on puisse dire qui a participé à l'étude, à qui ça s'adresse, à quel type de pratiques.

François Berdougo: Si je peux me permettre, la question n'était pas exactement celle-là. Très basiquement, les résultats que vous présentez du questionnaire de faisabilité identifient des tranches d'âge plutôt jeunes, donc je voudrais savoir quelle est cette tranche d'âge dans la mesure où une partie importante des transmissions chez les homosexuels aujourd'hui c'est plutôt 30 à 40. Donc du coup, ma question est, l'âge stratégique qui va être évalué, si c'est une tranche d'âge par exemple entre 20 et 25, comment est-ce qu'elle colle à l'épidémie en France, même s'il faut sûrement apporter des nuances à ce que je dis sur la tranche d'âge? Je voudrais juste que vous disiez, ce qui ressort de l'étude, c'est quel âge?

Jean-Michel Molina: Écoutez, je ne m'en souviens plus, mais on peut revenir sur le diaporama. Je ne vous présentais qu'une partie de cette enquête, mais si vous voulez plus d'informations vous pouvez contacter Bruno Spire et ses collaborateurs qui s'occupent de cela. Finalement je n'ai pas la réponse là, parce que là je n'ai repris qu'une partie des diapositives donc je n'ai pas la réponse précise à votre question.

Christophe Martet : Bonsoir, je suis un peu de la vieille école mais j'avais cru comprendre par rapport au traitement post exposition qu'on avait basé le fait de le mettre à disposition du personnel médical puis après du fait que les associations se soient battues, auprès des gens qui avaient pris un risque et qui avaient pu être exposés au VIH, sans faire d'essai. C'était une enquête cas-témoin je crois, parce qu'évidemment pour des raisons éthiques on n'allait pas faire un essai contre placebo chez des gens qui avaient été exposés au VIH. Moi dès que j'entends essai contre placebo, c'est toujours... Depuis longtemps, on s'est hyper battu dans les associations pour que justement il n'y ait plus d'essais contre placebo. Qu'est-ce qui fait qu'aujourd'hui on voudrait faire cela? On s'est aussi battu pour que des essais sur des femmes africaines, justement avec Ténofovir, soit arrêtés...

Emmanuel Chateau: C'était pas pour cela, Christophe, c'était pas du tout à cause du placebo...

Christophe Martet: Je peux continuer ma question? En tout cas, moi, ce truc me choque. Si

on sait que l'incidence chez les homosexuels est de 1%, pourquoi on ne fait pas un essai effectivement pour montrer qu'avec une participation très active des médecins, de la recherche, des traitements, etc., on va faire que chez des gens qui étaient à risque d'être infectés, on arrive à une efficacité importante de ce traitement sans passer par le placebo? Parce que là on expose des gens inutilement alors qu'on sait maintenant que ce traitement est efficace.

Jean-Michel Molina: C'est un point crucial dans le design de l'étude. Le traitement post exposition est proposé à tout le monde, il n'y a pas de placebo, là. Tout le monde y a droit et on va en faciliter l'accès. On va informer les gens qui ne le seraient pas de l'existence de ce traitement et faire en sorte qu'il soit accessible aux personnes qui vont participer à cette étude. Donc là dessus il n'y a pas de discussion, il n'y a pas de placebo. Le placebo il est dans la stratégie pré-exposition. Là c'est une stratégie dont on n'a pas pour le moment démontré l'efficacité, et si on veut démontrer l'efficacité d'une stratégie, l'intérêt du placebo est multiple. C'est d'une part de pouvoir montrer d'une façon scientifiquement valable que la stratégie que vous avez mise en place est efficace. On ne ferait pas un essai contre placebo, on pourrait dire qu'on a eu de multiples interventions auprès de populations à risques, sans savoir finalement laquelle a été efficace. Et du coup on a du mal après à justifier, par exemple compte-tenu du coût d'une stratégie comme celle-ci mais aussi de sa tolérance, qu'on l'utilise en pratique si on n'est pas sûr que cela soit vraiment une stratégie efficace. Donc avant de l'utiliser en pratique on veut être sûr qu'on a démontré le bénéfice de la stratégie, d'où l'intérêt du placebo. L'autre intérêt, j'en ai parlé tout à l'heure, c'est que dans la mesure où les gens ne sauront pas s'ils reçoivent un traitement ou un placebo, on souhaite qu'ils prennent des précautions de la même façon dans les deux bras, pour que justement il n'y ait pas d'interférence pour évaluer l'effet PrEP avec les modifications éventuellement induites de leur comportement sexuel. Et puis enfin, un dernier intérêt du placebo c'est d'évaluer la tolérance du traitement, car les patients ne sachant pas s'ils reçoivent ou pas le traitement, on pourra comme ça évaluer au mieux la tolérance du traitement et on pourra vraiment recueillir tous les effets indésirables, et s'assurer qu'ils ne sont pas plus fréquents quand on reçoit un traitement que quand on reçoit le placebo, car comme vous le savez, quand on participe à une étude et qu'on prend un médicament, on a tendance à rapporter à ce médicament beaucoup d'effets indésirables mais qui ne sont peut-être pas liés au médicament. Et ça, la meilleure façon de l'évaluer c'est encore de se comparer à quelque chose qui n'est qu'un placebo. Donc un certain nombre d'éléments militent en faveur de l'utilisation d'un placebo, j'en avais soulevé

d'autres aussi, qui étaient de dire que c'était me semble-t-il la seule façon de pouvoir évaluer d'autres stratégies de PrEP. Tous les essais en cours en ce moment sont des essais contre placebo, parce que ce sont des essais qui visent à démontrer les bienfaits de la stratégie.

Christophe Martet: Mais pourquoi on ne compare pas PrEP continue et PrEP intermittente?

Emmanuel Chateau: Parce que l'échantillon serait trop important. C'est embêtant parce que là je n'ai carrément pas le temps de faire ma présentation. Comme le dit Mr Molina, on est sur une stratégie qui n'a pas été validée. C'est à dire qu'on n'a aucun élément objectif d'une quelconque efficacité chez l'Homme. Et donc contrairement à la manière dont tu présentes les choses, le placebo ici n'expose pas des gens à un risque inutile, on est dans un contexte particulièrement différent d'un essai thérapeutique. Les essais thérapeutiques ont la caractéristique de tester en fait un résultat inverse, c'est-à-dire que ce qu'on teste c'est une réduction du nombre de transmissions dans un essai de prévention, et donc le placebo dans un tel essai peut au contraire constituer une garantie éthique dans l'essai pour éviter une augmentation des prises de risques avec un produit dont on ne connaît pas l'efficacité. Et d'ailleurs dans le cadre des essais PrEP, les premières questions qui ont été adressées par les activistes internationaux concernaient d'une part la compréhension de l'essai par les personnes concernées parce qu'il s'agissait d'essais menés dans les pays du Sud, avec des inégalités de savoirs et de connaissances qui pouvaient poser problème, et pour s'assurer que les personnes ne croient pas que ce qu'on leur confie fonctionne parce que la conception du placebo était complexe à faire passer comme message. Le deuxième enjeu, c'était de faire en sorte que toutes les garanties éthiques soient réunies en termes de prise en charge dans les cas éventuels d'infection, et éventuellement de résistance, de toxicité, et surtout de mise en route d'un traitement en cas de contamination pour les participants de l'essai. Ça c'est le contexte africain. On est dans un contexte occidental, où les garanties d'accès au traitement sont disponibles, donc la question ne se pose pas en termes de prise en charge, elle se pose par contre en termes de sécurité des participants. Là on a exposé les choses en écartant par exemple la question des résistances, mais il faut bien voir que dans un essai PrEP actuellement, on n'a que deux contaminations. On ne peut pas se fixer sur les deux contaminations de l'essai PrEP pour déterminer de manière fiable qu'il y a absence d'émergence de résistances. Ces résistances elles peuvent arriver pour plusieurs raisons. Le scénario catastrophique c'est de dire que finalement, quand une personne va prendre une bithérapie, puisqu'une PrEP c'est une bithérapie, si jamais ce n'est pas efficace est qu'elle est infectée, elle a

sélectionné une souche résistante et sa prise en charge thérapeutique sera plus dangereuse. L'essai peut exposer des personnes à un danger réel. L'autre chose c'est que l'application d'une bithérapie peut sélectionner des résistances et à terme, diffuser des résistances dans l'ensemble de la population. Effectivement, quand on a les données actuellement, on peut se dire que c'est plutôt rassurant et qu'il n'y aura rien, sauf que tout va dépendre du niveau d'efficacité de ces PrEP, c'est-à-dire du nombre d'infections qui vont intervenir pendant le traitement. Donc cette question n'est pas réglée, et cette question a des implications pour la sécurité des participants dans l'essai qui peut se poser en d'autres termes que celle du placebo parce que je crois qu'elle ne se pose pas avec le placebo, ça va être sur du risque personnel pour les participants qui seront dans le bras traité. Dans le cas où elles s'infectent, à quelle date on les dépiste, pour ne pas justement qu'elles soient sous une bithérapie intermittente avec une infection acquise? C'est là qu'il pourrait y avoir un risque pour les participants à l'étude. Et qu'il y ait placebo ou pas, ça ne change rien à l'affaire.

Jean-Michel Molina: Je voudrais de nouveau discuter ce point-là parce que c'est un point vraiment crucial, effectivement, ce design contre placebo. J'ai exposé un certain nombre d'éléments, qui ne sont pas les seuls. Effectivement, ce que j'ai dit tout à l'heure c'est que l'essai de PrEP intermittente on ne l'envisageait que si les essais de PrEP continue donnaient des résultats positifs. Donc si on fait l'hypothèse qu'un traitement continu apporte une certaine protection et réduit le nombre de contaminations, comment aller plus loin et quelle est l'étape suivante dans l'évaluation des traitements pré-exposition? Alors là on serait déjà satisfait du résultats, ce serait déjà une étape importante, dans le domaine des traitements, que de montrer qu'un traitement du VIH permet de prévenir la contamination. C'est un résultat qui évidemment serait capital. Il n'empêche que ça ne résoudrait pas le problème et qu'il faudrait aller plus loin, car il est peu probable que dans les suites des résultats d'un seul essai, on puisse ensuite généraliser l'utilisation des PrEP tous les jours pour les personnes qui auraient des conduites à risques. Je crois que ce ne serait pas réaliste d'imaginer que suite à un seul essai, du jour au lendemain, les PrEP soient disponibles pour tout le monde. Et il est clair que d'évaluer des PrEP intermittentes paraît important parce que notre sentiment c'est que c'est comme cela que les PrEP seront utilisées, les gens ne vont pas les prendre tous les jours, probablement, il les prendront comme ça peut-être dans le cadre d'un essai mais pas dans la vie courante, et que les gens les prendront plutôt à la demande, quand ils sont exposés au risque. Donc si on est d'accord sur le fait qu'il faut évaluer les PrEP sur des

schémas différents du traitement continu, eh bien c'est le schéma de PrEP intermittente. La question qui vient après, c'est comment évaluer les PrEP intermittentes? Et vous avez raison de dire que la première chose qui vient à l'esprit c'est de comparer un schéma de PrEP intermittente à un schéma de PrEP continue. Je vous ai expliqué qu'on y avait réfléchi, que si on veut faire cette comparaison, à ce moment-là on se place dans un essai qui vise à démontrer l'efficacité similaire des deux groupes de traitement. Pour répondre à cette question, il y a deux problèmes, c'est qu'il faut un nombre de volontaires qui est très élevé, c'est-à-dire plus de 10 000 personnes, et qu'à ce moment-là il faut un essai pour lequel même au niveau de mondial on n'est pas sûr d'y arriver, puisque vous voyez qu'il faut plusieurs pays déjà pour réussir à recruter 1500 à 2000 participants, donc 10 000 participants voire plus, ça ne paraît tout simplement pas réaliste au niveau mondial, ça veut dire qu'on ne peut pas évaluer un schéma autre qu'un traitement continu si on veut faire une comparaison traitement continu et traitement intermittent, et on trouve que c'est quand même dommage de ne pas évaluer les traitements intermittents. Le deuxième problème si on fait un essai comparaison traitement continu et traitement intermittent, en sachant à l'avance de par les résultats du premier essai qu'un traitement continu confère une certaine protection, le risque qui peut se produire c'est que les sujets participants, sachant que le traitement va être protecteur, modifient leur comportement, et qu'il y ait une prise de risque qui soit plus importante, car on aura beau expliquer que c'est comme cela qu'on se protège, les sujets sachant que le produit peut conférer une protection parce qu'on aura eu la démonstration dans un essai précédent, risquent de considérer que c'est une chose acquise, et dans ces conditions, on aurait une exposition plus importante au risque, et l'effet du traitement qui, on l'a dit, ne sera jamais un effet total, sera gommé et effacé par les modifications du comportement. Dans ces conditions, on n'arriverait à rien, on arriverait à la conclusion que dans un cas comme dans l'autre, on aurait une incidence qui serait similaire et élevée du risque. Toutes ces discussions, on les a eu déjà, et c'est pour cela qu'il nous a semblé qu'un essai contre placebo, à la date d'aujourd'hui, était encore éthiquement acceptable. Il semble que cela soit éthique parce qu'on est encore dans une phase de début des PrEP, et on n'est pas à une phase où les PrEP c'est la règle. La règle aujourd'hui c'est les autres modes de prévention. Si on veut aller plus loin dans les PrEP et évaluer cette stratégie, si on y croit, et qu'on veut générer des données et avoir d'autres études qui les évaluent, il faut continuer de les évaluer. On s'encadre aussi de cadres éthiques, c'est pour cela qu'il y a dans ces études des comités indépendants, qui ne sont pas partie

prenante de l'étude, qui associent des membres d'associations, des éthiciens, des médecins, et qui à partir des résultats de l'étude elle-même, à partir des résultats d'autres essais, vont pouvoir dire si c'est encore acceptable de poursuivre l'étude telle qu'elle a été préparée au départ ou pas.

Emmanuel Chateau: Quand même, je crois que la discussion avant d'appartenir seulement à des éthiciens, elle appartient à la communauté. Le fait est que si des résultats positifs apparaissent dans I-PrEX, ils étaient attendus pour décembre mais on ne les a pas donc on ne sait pas, mais de toutes façons ce sera des résultats intermédiaires, il y a peu de chances quand même pour qu'on ait des résultats statistiquement significatifs cette année, donc ça repousse quand même à dans deux ans. C'est pour cela qu'on se met dans la perspective où les PrEP continues pourraient marcher, et ce n'est pas dans le fait qu'on sache. La discussion doit avoir lieu, je crois, dans différents termes, en fonction aussi des besoins et des attentes des communautés. On ne peut pas faire la discussion exactement comme on aurait souhaité la poser, et je crois que c'est dommageable, parce qu'on ne peut pas avoir une discussion seulement focalisée sur le modèle d'essai qui nous est proposé ici, mais plus aussi qui parte des attentes et des besoins des personnes à l'égard de cette recherche et qu'elles puissent être prises en compte pour une éventuelle modification du projet de recherche, ou même pour dire que c'est pas opportun pour la communauté. Le travail qui est actuellement engagé dans le cadre du TRT5 mais qui va être largement élargi aux associations LGBT dans les prochaines semaines consiste à essayer d'organiser ce travail de discussion et d'appropriation des enjeux posés par la recherche préventive et posés par la recherche sur les PrEP, pour organiser une circulation et une discussion collective dans la communauté sur les enjeux que posent les PrEP, et éventuellement l'opportunité de cette recherche. On ne voudrait en tout cas certainement pas, et pas qu'Act Up mais tout le monde, que la discussion s'enferme sur un modèle proposé par avance, puisque de toutes façons il faut que la discussion soit libre sur ces questions pour que les gens puissent se positionner, discuter, et éventuellement qu'on puisse s'assurer qu'il y ait ou pas la possibilité de faire ce type d'études. De toutes façons vous avez besoin de savoir cela, et on ne se mettra pas dans la perspective de vous fournir seulement de l'information. Ce qui est important dans une démarche communautaire c'est d'abord de recueillir l'avis de la communauté et discuter entre nous de ces questions. C'est important parce que cela a aussi des implications, là on parle d'interventions et de risques dans l'essai, et il faut bien imaginer, le fait qu'il y ait une recherche de ce type qui soit menée en France, cela va avoir un impact sur les représentations, les croyances, des personnes. On a vu aux États-Unis

se développer un usage anarchique des PrEP au moment de l'irruption des essais, il est minoritaire mais il existe. Il n'est pas sans poser des problèmes de santé. Il est clair que si on a une discussion collective sur ces questions là au départ, on peut aussi éviter des problèmes qui n'auraient pas été anticipés et qui peuvent se passer en dehors de l'étude. Et d'ailleurs, dans l'étude, il y aura peut-être aussi des demandes de la communauté pour que soit étudiée plus généralement l'impact de l'essai sur la communauté et pas seulement auprès des participants.

Question de la salle: Bonsoir, j'aurais voulu vous poser une question plutôt pratique. Au niveau de l'essai, quels délais pour la mise en place pour l'essai actuellement projeté?

Jean-Michel Molina: Je crois qu'Emmanuel Chateau l'a très bien dit, il y a plusieurs étapes dans un projet comme celui-là, et il y a déjà une réflexion sur ce projet depuis un peu plus d'un an maintenant. Notre objectif dès le départ a été d'associer les représentants d'associations à la réflexion, et comme je l'ai dit au début de mon exposé il est clair qu'on ne peut pas avancer sur cet exposé sans une participation forte des associations à ce projet. Aujourd'hui, la mise en place du projet dépend un peu du sentiment des associations à ce projet, de la réaction que ce projet peut entraîner, des discussions que nous avons. Ce que l'on ne souhaite surtout pas, c'est précipiter les choses et donner l'impression qu'elles sont figées, il y a une trame de réflexion, une thématique autour des PrEP, ce que l'on souhaiterait c'est qu'au sein des associations, dans les discussions que vous allez avoir dans les mois à venir, que les choses soient discutées largement de façon à ce que si une décision est prise, qu'elle soit mûrement réfléchie. Il y a un certain nombre d'aspects à envisager et cet aspect-là me paraît important. Il faudra prendre le temps qu'il faut pour qu'il y ait un consensus autour de ce projet car sans consensus ce projet ne verra pas le jour. Il faut un vrai consensus entre les associations de lutte contre le sida et les associations qui ne luttent pas contre le sida.

Emmanuel Chateau: Il n'y a pas que les associations dans la communauté gay, il y a des personnes d'abord avant les associations constituées. Je dis cela parce que réellement la démarche dans laquelle on se place, c'est de ne pas cantonner la discussion au milieu associatif sida, parce que d'abord c'est quand même une question qui va concerner des séronégs, et donc il faut que la question aille bien au-delà du champ de la lutte contre le sida qui est quand même largement investie par des personnes séropositives ou directement concernées. Il faut que la discussion engage des gays qui ne sont pas dans les associations parce qu'ils ont leur mot à dire sur ces questions et par ailleurs ils sont public-cible de

l'étude. Donc vraiment il ne faut pas avoir une vision seulement associative, c'est une vision communautaire au sens large: c'est pas forcément le pédé communautaire même s'il sera peut-être la cible de l'étude, c'est une population qui vit une même réalité, en l'occurrence qui là pourrait être le sujet d'une intervention de recherche.

Jean-Michel Molina: C'est dans ce cadre-là que, nous qui sommes des médecins spécialistes du VIH, nous avons besoin de ce partenariat avec des représentants d'associations et d'autres représentants de la communauté gay, pour échanger autour d'un projet comme celui-là, essayer d'affiner le projet et voir si ensemble on est d'accord pour que se monte cette recherche en France. Il y a du côté médical un certain nombre de discussions qui sont engagées avec les laboratoires pour l'aspect pharmacologique, tolérance du traitement, résistances, tous ces aspects-là on a l'habitude de les discuter dans des essais thérapeutiques mais il y a tout un autre champ, nouveau, d'application qui nécessite des discussions avec d'autres interlocuteurs et il est clair que pour cela ce projet nécessite un partenariat avec la communauté gay. Il faut savoir si la communauté gay en France est intéressée par cette thématique, si cela répond à ses besoins et si elle est prête à aider à un projet comme celui-là. Et ça, c'est un projet pour nous essentiel, parce qu'il n'est pas question de faire ce projet si on n'a pas cette adhésion au projet. Je suis bien conscient qu'il faut du temps, on a ces mêmes questions d'ailleurs avec les associations au Canada, qui elles aussi ont besoin de temps pour réfléchir à leur participation à ce projet. Je crois qu'on est dans cette phase, c'est pour cette raison que je suis ici, que je suis déjà allé présenter le projet à Aides et au TRT5. Moi je suis tout à fait disponible pour venir expliquer et discuter, et confronter les arguments pour essayer de présenter le projet qui soit scientifiquement le plus valide, et qui corresponde aux besoins et aux attentes et aux questions qu'on a posées, puisque la question au départ, c'est comment réduire le nombre de nouvelles contaminations au sein de la communauté gay en France, et est-ce que la PrEP peut être une réponse supplémentaire aux autres modes de prévention.

Emmanuel Chateau: Une petite remarque sur cela. L'enjeu du schéma qui est proposé, vous l'avez compris, c'est d'être au plus proche d'une réalité, puisque la PrEP en continue pourrait ne pas être très viable en réalité. Et donc cela veut dire aussi, imaginer que l'essai soit conçu de la manière la plus pertinente pour répondre à un besoin qui puisse s'inscrire réellement dans une stratégie, et ça veut dire le penser en amont pour qu'il apporte des informations précises et concrètes sur ce que pourrait présenter l'apport d'une telle stratégie. J'avais dans mes diapos par exemple une courbe qui montre qu'avec un profil efficace à 80%, en

réduisant de 50% l'adhérence, vous faites chuter l'efficacité de 80% à 37%. Et là, du coup, s'il y a une augmentation des prises de risques vous voyez qu'on a un produit dont l'utilisation, si elle n'est pas bien mise en œuvre, pourrait présenter plus de risques que d'apports et de bénéfices. Donc le produit lui-même, comme cela a été dit dans les dernières conférences, il n'y a pas de baguette magique. On va être toujours confronté au problème de l'articulation de cette outil pour qu'il constitue un plus plutôt qu'un moins.

Jean-François Delfraissy: Juste pour redire, mais d'une autre façon, ce que vous a dit Jean-Michel Molina: on est dans un moment important dans la relation qu'il peut y avoir entre le milieu des chercheurs, une agence de recherche et puis à la fois le milieu associatif et une communauté, sur la construction et la relation qu'il peut y avoir sur les essais ou la stratégie de prévention. Très clairement, on s'inscrit, à l'ANRS, depuis plusieurs mois, sur une priorité autour de prévention et dépistage, compte-tenu des outils, du renouveau qu'il peut y avoir, mais aussi de la construction un peu différente qu'il peut y avoir avec le milieu associatif qui n'est pas seulement participant, discutant, mais aussi acteur direct de la recherche. Cet essai, sans mettre le milieu associatif comme acteur direct de la recherche, interpelle. On voit bien la complexité, la difficulté et l'immensité des questions qui peuvent être posées. Donc je voudrais vraiment rassurer tout le monde, car j'ai entendu tout à l'heure « le projet est soumis à l'ANRS ». Qu'est-ce que cela veut dire, soumis à l'ANRS? J'imagine que dans la salle, on imagine qu'il y a un directeur dans un bureau qui le soir prend une signature et dit que le projet va être accepté ou pas. Non, pas du tout, ça ne se passe pas du tout comme cela. Ce que soumettre un projet à une agence veut dire, c'est que ce projet est soumis à un temps donné, puis qu'ensuite il est évalué par les pairs, il est évalué par un comité scientifique indépendant, si possible qu'on essaie de le trouver aussi indépendant que possible de la question du projet ou de l'essai soumis, dans une communauté française qui n'est pourtant pas si grande, finalement, et puis qui va donner un avis positif, négatif, réservé, et qui va faire un certain nombre de remarques. A un moment donné, il faut bien lancer les choses, et on voit bien d'ailleurs l'intérêt de lancer les choses, parce que du coup, une fois que les choses sont lancées chacun va se caler par rapport à un calendrier qui se mettre en place doucement mais qui va avoir un temps zéro. Et nous sommes complètement dans ce temps-là, c'est-à-dire que ce projet n'est ni accepté, ni refusé, il est en cours d'évaluation, et il y a tout le temps nécessaire pour le faire construire avec les personnes qui souhaitent le construire autour. Et nous ne démarrons pas un projet de ce type sans qu'il y ait un consensus complet, enfin ne rêvons pas il n'y aura jamais de consensus complet, mais

en tout cas d'avoir une large majorité qui nous dise que ça correspond à des questions, Emmanuel l'a très bien posé, à des questions que se pose la communauté, homosexuelle en l'occurrence, et les conséquences éventuelles de cet essai sur la stratégie de prise en charge en termes de prévention autour de cette communauté. Donc je ne peux pas être plus clair, c'est un enjeu important, il y a un savoir-faire français dans les essais thérapeutiques classiques autour des personnes séropositives, il n'y a pas un savoir-faire français si grand que ça pour les essais de prévention de santé publique. Il est intéressant de remarquer que c'est un leader du VIH qui porte un projet de ce type et qui s'engage dans un projet de ce type, avec toutes les questions qu'il y a autour, mais que ce n'est pas quelqu'un de santé publique qui s'engage, c'est un médecin du VIH qui s'engage, donc ça correspond bien à une vision nouvelle des priorités qui peut exister autour des projets pour 2010-2012. Et puis on va prendre le temps de le construire ensemble. C'était ce que je voulais vous indiquer, et à cette occasion d'ailleurs, je ré-insiste auprès d'Emmanuel et des autres pour dire que ça fait plusieurs mois que je demande que nous ayons des interlocuteurs TRT5 qui ne soient pas seulement autour des essais thérapeutiques mais autour de la prévention en général, profitons de cette interpellation autour de cet essai pour avoir une vision plus large et pour construire ensemble, parfois pour ne pas être d'accord, et parfois aussi pour être d'accord, et pour le construire. Excusez-moi d'avoir été un peu long.

Emmanuel Chateau: Non mais c'était une précision qui je pense aura rassuré pas mal de personnes dans la salle. Je pense que vous savez qu'on travaille sur cette question d'interassociatif depuis un moment maintenant.

Question de la salle: Juste une petite question en ce qui concerne le dispositif qui serait mis en place au niveau du counselling, je pense qu'il est important, on l'a vu avec le rapport Lert et Pialoux, on a vu la nécessité d'avoir une approche spécifique dite « prévention positive » pour des personnes touchées. Là, de fait, on va médicaliser la sexualité. Je pense qu'il est important dans le dispositif de penser un dispositif homogène en civil, avec des unités médicales et psychologiques pour accompagner les personnes de manière très homogène avec un discours très fort de prévention positive pour des séronégatifs.

Hugues Fischer: Je voudrais me permettre de répondre à cette question, pour une raison bien précise, c'est que Jean-Michel Molina a dit qu'un groupe de travail s'était mis en place autour de France Lert pour répondre à cette question, il se trouve que je fais partie de ce groupe. La question me paraît d'autant plus intéressante que cela me rappelle une partie des discussions qu'on a eues dans ce groupe et qui nous ont paru essentielles. Effectivement, il nous a paru extrêmement

important de travailler là-dessus, pour arriver à faire à ce que les propositions qu'on va faire au comité scientifique, au groupe de pilotage de la recherche soient des propositions qui aillent exactement dans ce sens-là. C'est vraiment une machinerie très compliquée à mettre en marche, pour être capable de faire un accompagnement des personnes qui seront dans cette recherche. En soi c'est déjà une chose complexe. Il est essentiel qu'on arrive à inventer un dispositif qui permette de faire en sorte que ce soit homogène dans tout l'essai, parce que sinon, sur cet aspect d'accompagnement, on risquerait de mettre en péril l'objectif de la recherche, si le suivi des personnes n'étaient pas homogène, cela pourrait biaiser les résultats. Il y a toute une réflexion qui est mise en place, qu'on essaie de mener sur cet objectif précis. Pour le moment on n'est pas encore complètement abouti là-dessus donc voilà. Même personne dans la salle: Il va falloir les doter de compétences médicales très fortes, ces personnes, je pense.

Hugues Fischer: Il y a plein de choses de ce genre-là. De toutes façons l'idée générale c'est de dire qu'il va falloir des gens pour s'occuper spécialement du suivi, et l'idée générale est de dire qu'il va falloir qu'ils aient une formation au départ, et par ailleurs il va falloir aussi, enfin une idée à laquelle on a pensé aussi, c'est le fait de se donner des référentiels de départ qui fassent que tout le monde puisse se baser sur les mêmes données pour savoir comment conduire leur boulot dans l'étude.

Gordon Tucker: Je pense qu'on va clore ce soir sur ces propos, en remerciant tout le monde, les participants autour de la table et puis le public. La prochaine RéPI aura lieu le 24 février, sur le sujet de la coordination des soins, et la suivante aura lieu le 31 mars sur la thématique de l'éradication du VIH. Bonne soirée et merci encore.

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

>action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

>protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

>internet

[www. actupparis.org](http://www.actupparis.org)

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actup.org/>**

>pif, page des idées folles

La **pif** est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

>les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

>information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)

>avec le soutien de ensemble contre le sida