



PASSONS AUX ACTES

Compte rendu / XVI^e Conférence internationale sur le sida
Toronto, 13-18 août 2006

anRS) information

N°
43

numéro
SPÉCIAL
automne 2006

N°
129

TRANSCRIPTASES



Références des abstracts de la Conférence

Les abstracts de la Conférence de Toronto

sont numérotés de la manière suivante :

Exemples : MOAB0102, TUPDE01, MOPE0072

MO = Monday ; TU = Tuesday ;

WE = Wednesday ; TH = Thursday

PL = Plenary session (session plénière)

SS = Special session (session spéciale)

SB = Skills building workshop (atelier de renforcement des compétences)

BS = Bridging session (session transversale)

SY = Symposium

A = Abstract oral presentation (communication orale)

PD = Poster discussion (discussion de posters)

PE = Poster exhibition (exposition de poster)

LB = Late Breaker (intervention de dernière minute)

CD = communication acceptée uniquement sur le CD-Rom

A = track A = biologie et pathogénèse

B = track B = recherche clinique

C = track C = épidémiologie et prévention

D = track D = économie et sciences sociales

E = track E = politique

MOAB0102 se comprend donc de la façon suivante :

présentation orale d'abstract (A) du track B (B) ayant lieu

lundi (MO) dans la session 01, second intervenant (02)

Les articles de ce numéro n'engagent

que la responsabilité de leurs auteurs.

- 4** « J'aime ces congrès sida »
Eric Favereau
- 6** **Une nouvelle génération d'activistes**
Juliette Bastin
- 8** **Les chiffres de l'épidémie**
Bruno Tenenbaum
- 12** **Nouvelles cibles et microbicides**
Serge Benichou
- 15** **Où sont les microbicides ?**
Isabelle Heard
- 17** **Du côté de la circoncision**
Bertran Auvert
- 19** **Circoncision et santé publique**
Paul Benkimoun
- 21** **Prophylaxie pré-exposition : encore des questions**
Nicolas Nagot
- 24** **Infection HSV-2 et VIH : un cercle vicieux**
Nicolas Nagot
- 28** **Monothérapies, multithérapies
et nouvelles molécules antirétrovirales**
Jacques Reynes
- 33** **Est-il vraiment prudent d'interrompre le traitement antirétroviral ?**
Jean-Michel Molina
- 36** **Monitoring des traitements dans les pays à ressources limitées**
Gilles Raguin
- 40** **Accès aux antirétroviraux au Sud et évaluation
de la charge virale : un exemple tanzanien**
Dominique Costagliola
- 43** **Enfants : quelques progrès**
Christian Courpotin
- 46** **Faim de sécurité alimentaire**
Catherine Desmoulins
- 48** **VIH et vieillissement : un train en cache désormais un autre**
Loïc Desquilbet
- 52** **Soins palliatifs et qualité de vie des patients VIH**
Christian Mouala
- 54** **Coinfection avec les hépatites B et C**
Dominique Salmon-Céron
- 60** **Personnels soignants face au sida : agir contre la pénurie**
Mélanie Heard
- 63** **Stratégies de dépistage et relations entre soignants et soignés**
Pascal Revault
- 67** **Tuberculose : le « talon d'Achille » de la lutte contre le VIH**
Mélanie Heard
- 72** **Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) :
une épidémie toujours active**
Joseph Larmarange
- 75** **Des pistes pour des interventions de prévention auprès
des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes**
Bruno Spire, Anne-Déborah Bouhnik
- 78** **Trans' : les oublié-e-s**
François Berdougou
- 81** **Les femmes dans l'ombre des sciences sociales**
Pascale Hancart-Petitot
- 84** **Ethique de la recherche au Sud**
Marc Dixneuf
- 86** **Un tournant pour l'économie du sida
dans les pays en développement**
Jean-Paul Moatti
- 90** **Unitaid : innover dans le financement de la lutte mondiale
contre l'épidémie**
interview de Michel Kazatchkine

PRÉAMBULE

Gilles Pialoux

Que retiendrons-nous de la XVI^e Conférence Internationale sur le sida, sise à Toronto, du 13 au 18 août dernier? L'inscription IASienne inscrite au fronton de la réunion: « *Passons aux actes* »? Un congrès « *toujours unique, miraculeux, démesuré...* »? Ou bien encore la très fine et très adaptée assertion de Bill Gates lors de la cérémonie d'ouverture: « *quelle que soit l'incroyable progression récente de l'accès aux traitements, avec dix personnes qui se contaminent pour chaque nouveau patient mis sous traitement, nous serons bientôt distancés* »?

D'autres retiendront, en dépit de l'opinion désormais commune à ce type de conférences « *plus politiques que scientifiques* », les sigles et appellations des molécules ou stratégies thérapeutiques qui fixent l'avenir immédiat des traitements anti-VIH: MK-0518, Smart, Monark, etc. – sans oublier TTR, Unitaid, ou encore... l'incroyable HSHF, symbole du politiquement correct nord-américain pour: « *hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et des femmes* »!

D'autres enfin, à *Transcriptases* ou à l'ANRS, retiendront ce numéro comme le plus abouti d'une collaboration commencée à Yokohama et qui s'est poursuivie à Vancouver, à Durban, à Barcelone et plus récemment à Bangkok.

Bangkok, précisément, où semblait avoir pointé une évolution générale des conférences internationales: les enjeux des présentations scientifiques cèdent-ils quelque peu le pas aux débats idéologiques, sensés refléter les enjeux politiques internationaux de l'épidémie? Convaincus qu'enjeux scientifiques, politiques, sociaux et économiques vont de pair, nous avons souhaité couvrir dans ce numéro l'ensemble des thématiques abordés lors de la Conférence de Toronto. A ce titre, l'égrenage des mots clés de la présente livraison à valeur de sommaire: microbicide, circoncision, prophylaxie pré-exposition, monothérapies (le retour), interruption de traitement, femme, enfant, sécurité alimentaire, soin palliatif, coinfection, personnels soignants, dépistage, homosexuel, transsexuel...

Grâce à l'engagement de tous, ce numéro *ANRS information/ Transcriptases* est disponible dans un temps record après le retour de Toronto. En espérant avoir fait mieux qu'à Bangkok – et moins bien qu'à Mexico.

ÉDITO

Jean-François Delfraissy,
Antonio Ugidos

En 2005, 4 millions de personnes ont été contaminées par le virus VIH. Grâce aux efforts constants des acteurs sur le terrain et de la communauté internationale, ce sont environ 600 000 personnes qui ont pu débuter un traitement antirétroviral en 2005 – ce qui a porté à 1,6 million le nombre de personnes sous traitement aujourd'hui dans les pays en développement*.

« *L'an dernier, pour chaque personne séropositive mise sous traitement, presque dix personnes ont été nouvellement contaminées par le VIH* ». Cette déclaration de Bill Gates à l'ouverture de la XVI^e Conférence mondiale sur le sida à Toronto illustre les thèmes qui ont dominé cette conférence. L'accès aux traitements des personnes séropositives dans les pays du Sud, mais également la prévention de l'infection à l'échelle de la planète. La **prévention** de l'infection revient dorénavant au sommet des priorités et doit s'inscrire à l'agenda des réunions internationales et des agences de recherche. Traitement et prévention sont à prendre en compte. Il faut réduire le nombre des personnes qui se contaminent et qui auront besoin à leur tour d'un traitement. A Toronto, de nombreuses communications ont mis ainsi l'accent sur la nécessité d'accélérer le développement de nouveaux outils de prévention, qu'il s'agisse des microbicides, de la prophylaxie pré-exposition, ou encore de l'impact potentiellement protecteur de la circoncision. De nouvelles stratégies de prévention de la transmission mère-enfant, pendant la grossesse et durant l'allaitement, ont été également présentées.

L'importance de la prévention n'a toutefois pas masqué la nécessité d'améliorer la prise en charge des personnes séropositives. Toronto a confirmé la précoc-

upation essentielle que représente l'insuffisance des **personnels de santé** au Sud. Comment faire face à un nombre croissant de personnes séropositives dans des pays aux systèmes de santé fragiles dotés de structures et de personnels spécialisés ne pouvant répondre à l'importance de l'épidémie? Comment retenir dans leurs pays des personnels soignants attirés par des conditions de vie plus attractives proposées ailleurs? Ces questions concrètes réclament des mesures concrètes et une volonté politique de la communauté internationale mais aussi des pays concernés eux-mêmes.

Le pragmatisme est revenu également sur le devant de la scène avec la question du **dépistage**, dont la promotion en routine fait toujours l'objet d'une controverse, initiée il y a deux ans à Bangkok. Les questions sont simples dans ce domaine, mais les réponses sont beaucoup plus complexes et engagent une réflexion que nous devons tous avoir sur l'impact des stratégies de dépistage en santé publique, mais aussi sur leurs répercussions sociales, éthiques, économiques.

On pourrait croire, à l'énoncé de ces questions, que la **recherche** était absente du champ de l'amélioration de la prise en charge. Si on a pu regretter la moindre présence des équipes françaises par rapport aux années précédentes et constaté le débat désormais ouvert sur la nécessité de ce type de conférences dans l'agenda des cliniciens, il faut reconnaître la qualité des présentations sur de nouvelles stratégies thérapeutiques, sur la prise en charge des enfants, et sur la coinfection avec les virus des hépatites, qui ont fait l'objet de communications souvent encourageantes. Par contre, il est vrai que la recherche fondamentale était très peu représentée.

Si la **gratuité** des traitements paraît – et c'est une avancée heureuse depuis Bangkok – ne plus faire débat, l'extension de leur accessibilité à tous ceux qui en ont besoin est toujours problématique, avec une couverture atteignant au maximum 20 % des patients concernés à l'échelle mondiale. Un succès très hétérogène selon les pays, et qui ne masque pas les difficultés qu'il reste à surmonter, à commencer par la disponibilité encore très limitée des traitements de seconde ligne. L'urgence est également de combattre l'**exclusion** persistante de minorités hors des programmes de prévention et de traitement : les populations les plus vulnérables au VIH sont aussi, encore trop souvent, ignorées des autorités de santé.

Comme on le verra à la lecture de ce numéro spécial de **ANRS Information** et de **Transcriptases**, la Conférence de Toronto a été riche de participations diverses. Cette conférence a encore une fois nourri notre réflexion, que nous soyons cliniciens, chercheurs, politiques, décideurs, représentants associatifs. Nous avons voulu revenir sur les grands thèmes abordés à Toronto, et donner la plume à une vingtaine de témoins de cette conférence. Nous espérons ainsi montrer qu'il est vain d'opposer à cette conférence des réunions plus scientifiques telles que la CROI, et entendons ainsi contribuer à la diffusion de ce que nous avons retenu, à la pluridisciplinarité des débats, et à la mobilisation de tous. Rendez-vous en 2007 à la CROI et à la Conférence de l'IAS « Pathogénèse et traitement ». Rendez-vous également en 2008 à Mexico, pour la XVII^e Conférence !

* données OMS juin 2006

« J'AIME CES CONGRÈS SIDA »

Eric Favereau
Libération (Paris)

C'est toujours unique, miraculeux, démesuré. A chaque fois, cela commence par la même scène : le premier jour du congrès, quelques médecins, à peine débarqués dans l'immense hall de la Conférence vous lâchent, avec un air détaché : « Non, il n'y a rien à attendre ». Et puis ajoutent, contrits à l'égard de la presse : « Qu'est ce que vous allez bien pouvoir vous mettre sous les dents ». On les écoute, on hésite, on se dit : « Qu'est ce que je fais ? Je prends quand même le livre des abstracts, il va être si lourd, allez tant pis je le prends, on ne sait jamais ».

Et avec le livre des abstracts, on se rend au *media center*, vous savez ce gigantesque carré où sont entassés les journalistes. Depuis maintenant une dizaine d'années, c'est-à-dire depuis quatre ou cinq conférences, on dirait que ce lieu ne change pas. Qu'on le déplace à l'identique, d'un congrès à l'autre. Il est toujours le même, immense et immuable, avec de grandes travées, et beaucoup de prospectus. Cela renvoie l'image trompeuse d'un temps immobile, avec juste quelques rides en plus quand on aperçoit le journaliste du *New York Times* qui a eu la bonne idée de raconter dans son journal l'histoire de l'épidémie à travers les 16 conférences, d'Atlanta à Toronto. Il y a la fille du *San Francisco Chronicle*, la blonde du *Financial Times*. Ou le très agréable confrère de *Radio Canada*, qui, cette fois-ci, a mis le paquet. Mais où est passé le journaliste du *Soir* ?

Puis, commence l'incessant défilé : les mêmes attachées de presse, celle de Peter Piot ou de Kevin De Kock. On dis-

tingue au fond le pauvre Richard Feecham, encore pour quelques semaines directeur du Fond mondial : il est là, il traîne, il cherche à se faire interviewer, et comme à Barcelone il y a 4 ans, ou à Bangkok en 2004, je baisse la tête : il m'a toujours ennuyé. A Toronto, juste en face de mon poste de travail, une jeune attachée de presse. Tous les matins, elle me dépose une invitation à un débat, elle veut à tout prix que l'on parle du fonds créé par l'ONU pour « l'empowerment des femmes dans les pays à forte prévalence épidémique ». Je me dis : « pourquoi pas » ; mais j'ai un petit problème : je ne trouve aucun mot pour traduire correctement « empowerment ». On sait bien ce que cela veut dire, mais de là à trouver le mot juste. Bon, je suis passé outre, et le dernier jour de la Conférence je me suis rendu à l'atelier de ce fonds où différentes associations de femmes ont raconté leur travail. Des femmes, avec un tonus à vous faire pâlir, ont décrit leurs vies, expliqué comment résister à la violence, comment se débattre dans des mariages infernaux. Elles ont tenté, ensemble, d'échanger des bouts d'expériences. C'était incroyable et magnifique.

J'aime ces congrès sida. Surtout quand on arrive à mi-parcours. Le journaliste commence à être détendu. Il a ses marques, il en a fait un peu le tour. Dans ma tête, je sais ainsi quels papiers il me reste à faire. Cette année, la Conférence est tombée en plein mois d'août : l'actualité étant plutôt réduite, je savais

qu'au journal on serait demandeur de beaucoup d'articles. Avant de partir, on avait préparé tout un ensemble sur le « *charity business* », thème qui s'imposait avec la présence de Bill et Melinda Gates à l'ouverture de la Conférence. Pas de chance, le matin de l'ouverture, l'armistice est en train d'être signé entre le Hezbollah et l'armée israélienne à Beyrouth. Et donc très logiquement, « l'ouverture de la plus grande conférence jamais tenue sur le sida » sera reléguée au second rang. Il n'empêche, le résultat que l'on publie est correct. Paul Benkimoun, journaliste au *Monde*, me racontera, ensuite, comment le couple Gates gérait les journalistes avec qui ils daignaient parler. Tout est contrôlé, encadré. Et je pensais à Michel Kazatchkine qui, dans *Libération*, se félicitait certes de l'afflux de l'argent venant des fondations privées mais s'inquiétait en même temps du manque de transparence dans la distribution des fonds privés. Il avait bien raison.

J'aime ces congrès sida. A Toronto, je suis arrivé en pensant que le sujet dominant allait être, de nouveau, la question de l'accès aux médicaments. D'autant que l'OMS insistait depuis des semaines à coup de communiqués sur un seul thème : l'accès universel. Et voilà que la Conférence de Toronto se déroule un brin différemment. Ce n'est pas tant la question de l'accès aux médicaments qui est au centre des débats mais l'incroyable bouleversement que produit l'arrivée, certes limitée mais bien réelle, des dits

traitements dans les pays du Sud. Une arrivée qui fait rejaillir de façon dramatique la question de la prévention et du dépistage. En effet, lorsqu'il y a plus de 5 millions de nouvelles infections par an, évoquer un traitement pour tous relève du vœu pieu. De même, comment traiter quand on ignore son statut ? L'arrivée des traitements oblige ainsi à penser différemment et à changer de paradigme, comme l'a analysé Peter Piot dans un long article dans *The Lancet*.

Ce fut la première surprise. La seconde a résidé dans l'ambiance de ce congrès. On a répété à satiété qu'il serait gigantesque, démesuré (plus de 20 000 participants). Et il le fut. Pourtant des 16 conférences qui se sont tenues depuis 25 ans, celle de Toronto aura été la plus sereine, la plus apaisée. Presque la plus intime. Peu de conflits, une ambiance chaleureuse. L'industrie pharmaceutique avait eu l'intelligence de diminuer la taille de ses stands, le Global Village avait réussi la gageure de rassembler dans un même lieu des stands et des débats qui n'avaient rien de folkloriques. Les participants étaient contents de se retrouver, de se saluer, de prendre des nouvelles. Paradoxalement, les débats les plus vifs ont eu lieu dans certaines sessions scientifiques, comme celle sur les compléments alimentaires et leurs effets sur la reconstruction immunitaire. Les chercheurs se traitant volontiers d'es-crocs.

J'aime ces congrès sida. Christine Rouzioux avait l'air en pleine forme, Jean-

François Delfraissy était toujours disponible, il y avait beaucoup de journalistes chinois, et il y avait plein de scènes cocasses, de petits malentendus. Il était amusant, par exemple, de voir, lors de l'inauguration de l'exposition de l'ANRS, dans la même salle Jacques Leibowitch et Willy Rozenbaum. On pouvait être étonné par l'engouement pour la circoncision, comme si cela pouvait devenir une politique de prévention. Ou bien désespéré par les microbicides que l'on nous annonce pour très bientôt, et qui n'arrivent toujours pas. Ou enfin impressionné par l'intelligence des activistes sud-africains.

J'aime ces congrès sida. De retour de Toronto, je regrettais de ne pas avoir écrit assez sur l'indifférence des politiques devant la contamination des toxicomanes dans les pays de l'Est et dans certaines régions asiatiques. Je repensais aux discours du professeur Marc Wainberg, à l'ouverture de la Conférence : des mots très durs à l'encontre du premier ministre canadien qui n'avait pas daigné venir. Je pensais aussi à mon ami, Arnaud Marty Lavauzelle, hospitalisé depuis deux mois à la Pitié. Serait-il vivant à notre retour ? Nous l'avions quitté mal, si mal. Était-ce la promesse de Toronto ? Grâce à ses médecins et à quelques autres, il allait beaucoup mieux. Ce serait si doux qu'il puisse se rendre à Mexico, en 2008.

UNE NOUVELLE GÉNÉRATION D'ACTIVISTES

Juliette Bastin
Transversal (Paris)

Virage ? Grand changement ? Nouvelle donne ? Les qualificatifs sont discutés au lendemain de la clôture du XVI^e Congrès mondial de lutte contre le sida pour signifier combien cette édition aurait été différente.

Différente, mais en quoi ? Une différence liée au nombre, toujours croissant et cette fois étourdissant, de délégués (24 000) ? Au site même, si étalé, si découpé que l'unité ne pouvait pas se créer ? Ces deux éléments n'ont certainement pas participé à entretenir le sentiment de groupe, de cohésion et de résistance qui dominait traditionnellement lors de ce type de manifestations. Mais ils ne peuvent à eux seuls justifier cette impression de changement.

Si l'on doit identifier des évolutions, elles se situeraient plutôt dans la nature des discussions, et des invités. D'ordinaire, les présences étaient moralement hautement symboliques, comme celle de Nelson Mandela par exemple, ou très « peuplesques ». Le programme scientifique était traditionnellement de haute tenue. Cette fois, peu d'informations cruciales ont été portées à la connaissance de la presse. Peu de communications également sur l'accès aux traitements. Il y a deux ans encore, à Bangkok, les manifestations en faveur de la disponibilité des antirétroviraux (ARV) pour les personnes séropositives des pays en développement étaient nombreuses, intenses et émouvantes. À Toronto, les rassemblements d'activistes ont été rares – notamment en raison de la présence d'un service d'ordre sur les dents –, et principalement portés à critiquer des actions

politiques : le Pefpar (President's Emergency Plan for AIDS Relief) de George W. Bush, et ces accords de libre échange dont les Etats ne peuvent refuser les clauses, qui leur interdisent l'accès aux molécules génériques et les engagent à respecter des brevets de trente ans sur les molécules princeps, a été particulièrement conspué. Une colonne d'activistes de tous pays a traversé le centre de conférence. Il fallait voir l'énergie qui émanait de ce groupe soudé et encouragé par les applaudissements des délégués. Nous sommes tout de même là face à un sujet qui recueille une certaine unanimité contre lui. Tout comme la politique sud-africaine, qui s'entête, par la voix de sa ministre de la Santé, Manto Tshabalala-Msimang, à prôner un traitement à base de betterave, d'ail et de citron pour lutter contre le VIH. Tout en affirmant avec un aplomb choquant, ou risible tant cela en est incroyable, que l'Afrique du Sud dispense « *la réponse la plus efficace du monde* » dans ce combat.

Preuve du glissement vers une perception politique de la lutte contre le sida, les associations de patients n'ont pas été seules à revêtir l'habit d'activistes pour vilipender ce comportement criminel. Stephen Lewis, l'envoyé spécial des Nations Unies pour la lutte contre le VIH et le sida en Afrique, s'est également fendu d'un violent réquisitoire en expliquant qu'il s'agissait « *du seul pays en Afrique dont le gouvernement continue à préférer des théories plus dignes de marginaux illuminés que d'un Etat préoc-*

cupé et capable de compassion », a-t-il déclaré la voix chargée d'une émotion qui ne semblait pas feinte. Et d'ajouter que le gouvernement de Thabo Mbeki restait « *obtus, dilatoire et négligent dans la mise à disposition des traitements* ». Mark Wainberg, qui coprésidait le congrès, a lui aussi porté de virulentes attaques contre Pretoria en exprimant son étonnement « *qu'un gouvernement puisse rester au pouvoir malgré toutes les preuves de son incapacité phénoménale à assurer l'essentiel pour sa population* ». Mais Mbeki et son gouvernement n'ont pas été les seuls à faire les frais de cet engagement du scientifique. Le premier ministre canadien également, qui s'est vu reproché sa remise en question du programme d'échange de seringues. Un programme qui, lorsqu'il a été instauré, était l'un des premiers au monde.

Si l'engagement politique fort semble donc être l'une des grandes nouveautés de ce congrès, la nature des « guests » également. Bill Clinton et le couple Gates ont attiré les lumières, et donc provoqué un intérêt particulier pour ce congrès. Bill et Melinda Gates sont depuis quelques années maintenant connus pour leur financement actif de la lutte contre le sida dans les pays du Sud via leur fondation. Mais depuis que le fondateur de Microsoft a décidé de tourner la page de la vie en entreprise, l'investissement du couple s'est accru. Et que dire lorsque deux personnes qui n'y sont obligés en rien font le choix de verser 500 millions de dollars sur 5 ans à un Fonds mondial

de lutte contre le sida, la malaria et la tuberculose toujours en peine de ressources? Les objections qui ont accompagné leur engagement à son initiation s'épuisent petit à petit face à la réalité. Melinda a pris une position claire contre son gouvernement en affirmant que « *si vous vous opposez au préservatif, c'est que vous pensez qu'il y a quelque chose de plus important que la vie* ». Ainsi ciblait-elle sans doute directement le président George W. Bush dont les financements bilatéraux privilégient quasi exclusivement les programmes de prévention prônant l'abstinence. Bill lui, a exprimé son contentement « *de constater, sur le terrain, que des progrès étaient réalisés grâce aux dollars du Fonds mondial* ». Mais, a-t-il ajouté, « *un meilleur travail de prévention est nécessaire* ». Et de se prononcer en faveur du financement de la recherche sur les microbicides. Une problématique d'autant plus cruciale en Afrique. « *J'insiste, nous demandons au monde d'accélérer la recherche sur les nouveaux moyens de prévention, surtout pour les femmes. Une femme ne devrait pas avoir à demander la permission de son époux pour sauver sa vie* », a-t-il lancé.

Une position partagée par Bill Clinton, qui prône lui, indéfectiblement, l'accès aux traitements et à la prévention. Et de déclarer, en référence aux essais menés sur la circoncision comme moyen de prévention que « *si cette méthode s'avère efficace, alors aucun argument ne vaudra qu'elle ne soit pas pratiquée à grande*

échelle ». Des prises de position qui ne manquent pas de remuer les consciences. Mais qui gagneraient toutefois à ne pas oublier certains combats un peu écartés lors de cette conférence. Car si, effectivement, on a relativement peu parlé de l'accès aux traitements, notamment en regard du nombre de débats consacrés à ce sujet lors des précédentes éditions, il serait faux de croire que tout est réglé. Certes, les traitements de première ligne sont plus disponibles que jamais auparavant.

Dix fois plus de séropositifs qu'il y a trois ans en disposent aujourd'hui en Afrique subsaharienne, au prix de nombreuses batailles commerciales, juridiques et politiques.

Si les objectifs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui étaient de mettre trois millions de personnes sous ARV à la fin 2005, ne sont toujours pas atteints, un an après l'échéance du programme, celui-ci a tout de même modifié le paysage international du traitement du VIH. Mais sur le front des secondes lignes et des formulations pédiatriques, il y a encore un travail énorme à accomplir : ainsi, le coût de 600 patients traités en deuxième ligne équivaut à celui de 7 000 en première ligne. Et 22 milliards de dollars seront nécessaires à la lutte contre le VIH en 2008, année de la prochaine conférence internationale. De nouveaux thèmes de bataille pour tous les activistes, qu'ils soient de la nouvelle génération, les économistes et les politiques, ou de l'an-

cienne, ces militants associatifs et ces scientifiques sans qui finalement rien n'aurait avancé.

LES CHIFFRES DE L'ÉPIDÉMIE

Bruno Tenenbaum
Crips (Paris)

Le rapport biennuel de l'Onusida sur l'épidémie de sida dans le monde est paru à l'occasion de la réunion spéciale des Nations Unies consacrée au VIH, qui s'est tenue à New York en juin. Une édition très spéciale, puisqu'elle marque le dixième anniversaire de l'Onusida. En ouverture de la réunion spéciale des Nations Unies, Kofi Annan a résumé le constat difficile qu'appelle ce nouveau rapport : « *L'an passé, il y a eu plus de nouvelles infections que jamais, et plus de décès que jamais* ». Cette réunion spéciale des Nations Unies avait notamment pour objet de faire le point sur les objectifs que s'était donnés la communauté internationale lors de la session spéciale sur le VIH de 2001 (UNGASS). Si certains pays ont atteint les cibles fixées pour 2005, la plupart en sont encore bien éloignés. L'ambition demeure, pour les Nations Unies : stopper la progression du VIH/sida d'ici 2015.

CHIFFRES, FLUX ET REFLUX

En 2005, 38,6 millions de personnes dans le monde vivaient avec le VIH, 2,8 millions sont morts et 4,1 millions de personnes ont été contaminées (voir tableau 1).

Le rapport 2006 de l'Onusida, qui est tout d'abord l'occasion de faire un nouveau constat chiffré de la pandémie, en rappelle également les tendances lourdes. Le nombre de séropositifs continue d'augmenter. L'Afrique subsaharienne – et plus particulièrement l'Afrique australe – reste l'épicentre de la pandémie (24,5 millions de personnes vivant avec le VIH), avec toutefois des évolutions très hétérogènes entre les pays (voir carte). La région des Caraïbes demeure

la seconde zone la plus touchée par l'épidémie.

Le rapport note cependant une baisse récente de la prévalence, accompagnée de changements des comportements sexuels, au Kenya (6,8 % à 6,1 %) et au Zimbabwe (22,1 % à 20,1 % en 2005), dans les zones urbaines du Burkina Faso (de 2,1 % en 2003 à 2,0 % en 2005), en Haïti, dans l'Etat du Tamil Nadu en Inde, au Cambodge (2 % à 1,6 %), et en Thaïlande.

En revanche, on constate une hausse de la prévalence en Chine, en Indonésie, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, au Vietnam et en Afrique du Sud (de 18,6 % en 2003 à 18,8 % en 2005) ainsi que des signes de flambée au Pakistan (passage de 56 000 à 85 000 séropositifs) et au Bangladesh (de 7 500 à 11 000 en 4 ans), bien que le taux de prévalence reste très faible dans ces deux pays (inférieur à 0,1 %).

L'ARGENT « NERF DE LA GUERRE »

Le nerf de la guerre, l'argent, peut-être un thème de polémique mais qui reflète bien le niveau d'engagement de la communauté internationale dans la lutte contre l'épidémie. Depuis 2001, chaque année, les fonds alloués à la lutte contre l'épidémie augmentent de 1,7 milliard de dollars alors que la hausse entre 1996 et 2001 n'avait été que de 266 millions de dollars. Les fonds disponibles en 2005 ont atteint 8,3 milliards de dollars, et c'est l'un des rares objectifs fixés pour 2005 qui ait été atteint. Rappelons que les besoins sont évalués à plus de 15 milliards de dollars par an.

Par ailleurs, il manque, pour honorer les anticipations du Fonds mondial, un demi milliard de dollars pour 2006 et 1 milliard pour 2007 – ce pourquoi de nombreux orateurs, à Toronto, concluaient leur présentation par une diapositive « *Fund the gap* ». Aussi les gouvernements sont-ils appelés par l'Onusida à continuer leurs efforts. Mais la nouveauté de ce rapport est de mettre l'accent sur la nécessité de trouver des financements plus stables, dégagés des contraintes budgétaires des Etats, et qui seraient susceptibles de favoriser la coopération Sud-Sud. Cette volonté a abouti à la création du fond Unitaid, projet pilote qui doit financer l'achat de médicaments antipaludéens, antirétroviraux et antituberculeux, par le biais d'une contribution de solidarité sur les billets d'avions (voir page 90).

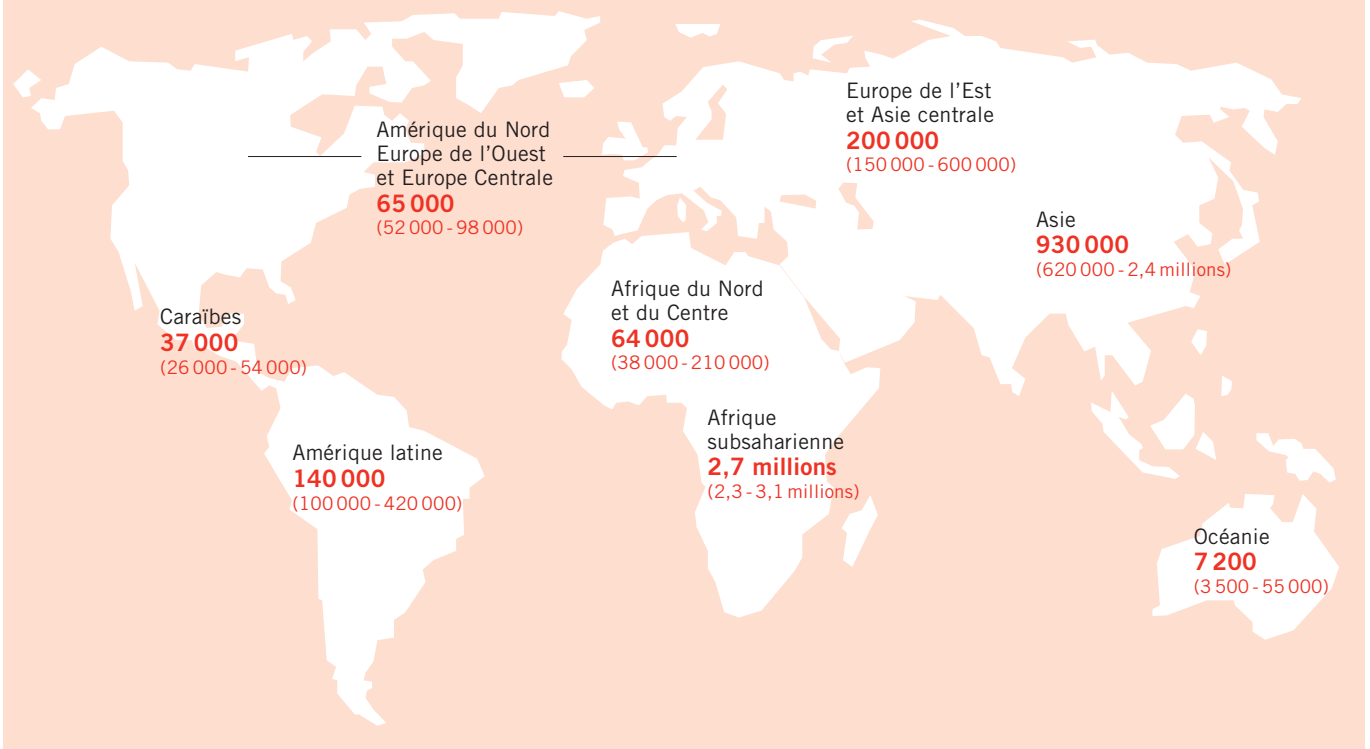
TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

L'objectif « 3 by 5 » était de traiter 3 millions de personnes en 2005. En réalité, seul 1,3 million de malades sont traités, et des disparités importantes sont mises en évidence. Le rapport se félicite néanmoins que 21 pays aient atteint ou dépassé les objectifs fixés en 2001 (soit 50 % des malades qui en ont besoin sous trithérapie).

D'autre part, le pourcentage de femmes enceintes séropositives bénéficiant de la prophylaxie est de 9 %, aucun pays n'ayant atteint les 80 % de couverture fixés pour 2005. Ceci ayant pour conséquence directe une relative stabilité du taux de transmission mère-enfant qui est passé de 30 % en 2001 à 26 % en 2005

Estimation des nouvelles infections par le VIH en 2005

Onusida. Rapport mondial 2006



dans les 33 pays les plus touchés. Seul 11 pays ont réduit de 20 % ce taux.

PRÉVENTION

Quelques indicateurs permettent de quantifier les progrès réalisés dans le domaine de la prévention. D'après le rapport, dans le monde ce sont 33 % des hommes et 20 % des femmes de 15 à 24 ans qui identifient correctement les moyens de prévenir la transmission du VIH, et rejettent les principales idées fausses concernant la transmission du VIH. Or, les objectifs mondiaux étaient fixés à... 90 % !

L'usage du préservatif est aussi étudié dans 20 pays d'Afrique subsaharienne ; la protection des rapports sexuels avec des partenaires non réguliers varie de 5 % pour les femmes et 12 % pour les hommes à Madagascar, à 75 % pour les femmes et 88 % pour les hommes au Botswana (voir tableau 2). Le Fonds des Nations Unies pour la population (FNUAP/UNFPA), principal acheteur de préservatifs du secteur public, estime que l'approvisionnement en préservatifs

ne couvre pas 50 % des besoins et que les contributions doivent tripler.

GROUPES DE TRANSMISSION

Un chapitre du rapport Onusida est consacré aux populations vulnérables, exclues de la prévention et de l'accès aux soins : les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, les prostitué(e)s, les usagers de drogues par voie intraveineuse, et les détenus.

Le rapport dénonce des politiques de prévention qui ne tiennent pas compte de la réalité épidémiologique et négligent ces groupes, souvent pour des raisons idéologiques, législatives ou religieuses. Une exclusion qui est dénoncée simultanément en tant qu'enjeu de santé publique et en tant qu'atteinte aux droits de l'homme. Ces populations marginalisées et stigmatisées ont insuffisamment accès aux programmes de prévention, mais aussi au dépistage, et au traitement.

SOCIÉTÉ CIVILE

Dans ce cru 2006, l'Onusida met l'ac-

cent sur le « rôle essentiel de la société civile ». Pour la première fois, les acteurs du terrain et les organisations non gouvernementales se voient consacrer un chapitre entier. Les associations de personnes vivant avec le VIH sont saluées pour leur rôle pionnier dans l'accès à la prévention et aux soins, même si l'on voit émerger la problématique de leur réforme et de leur professionnalisation. Le rapport choisit également de mettre en avant de l'action des organisations à assise confessionnelle. L'action des Eglises est saluée comme pionnière, notamment la « Christian Health Associations in Africa » qui assure près de 30 % des soins en Zambie, 40 % au Kenya et au Lesotho, et 45 % au Zimbabwe. Si les Eglises sont souvent en première ligne pour la dispense de soins et l'accès aux traitements, remarquons néanmoins que l'Onusida passe ici sous silence les questions que pose le discours religieux sur le préservatif, et n'évoque pas les liens potentiels qui unissent accès aux soins et prosélytisme.

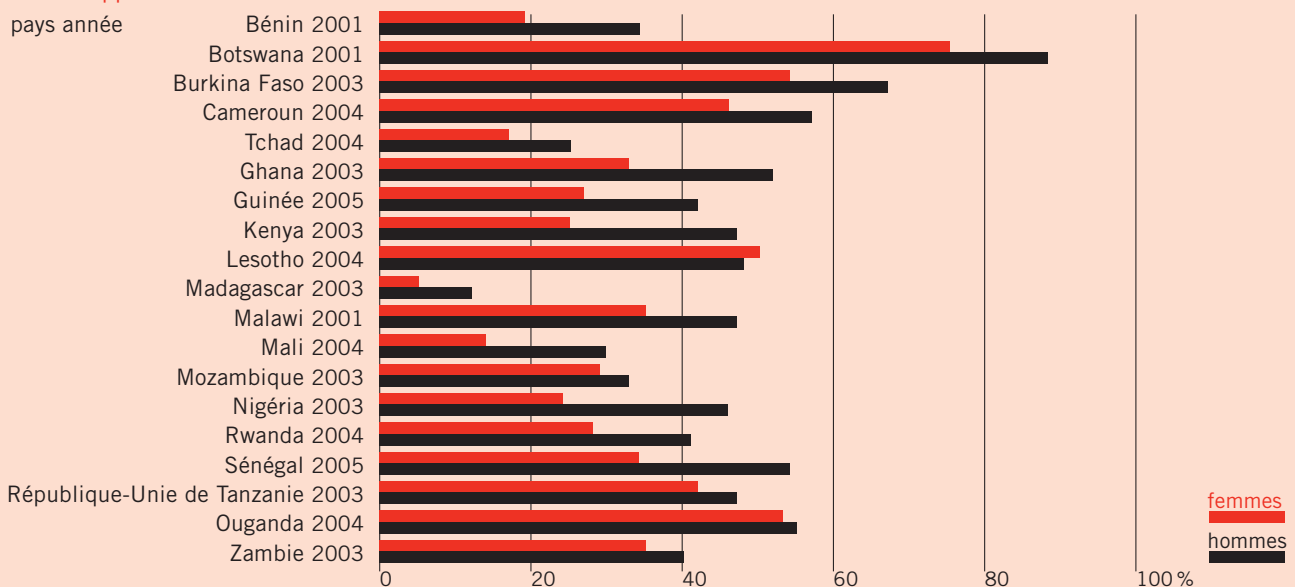
Tableau 1. L'épidémie de sida dans le monde, 2003 et 2005

Onusida. Rapport mondial 2006

		adultes et enfants vivant avec le VIH	adultes et enfants récemment infectés par le VIH	prévalence chez les adultes (%)	décès dus au sida (adultes et enfants)
Afrique subsaharienne	2005	24,5 millions (21,6-27,4 millions)	2,7 millions (2,3-3,1 millions)	6,1 (5,4-6,8)	2,0 millions (1,7-2,3 millions)
	2003	23,5 millions (20,8-26,3 millions)	2,6 millions (2,3-3,0 millions)	6,2 (5,5-7,0)	1,9 million (1,7-2,3 millions)
Afrique du Nord et de l'Est	2005	440 000 (250 000-720 000)	64 000 (38 000-210 000)	0,2 (0,1-0,4)	37 000 (20 000-62 000)
	2003	380 000 (220 000-620 000)	54 000 (31 000-150 000)	0,2 (0,1-0,3)	34 000 (18 000-57 000)
Asie	2005	8,3 millions (5,7-12,5 millions)	930 000 (620 000-2,4 millions)	0,4 (0,3-0,6)	600 000 (400 000-850 000)
	2003	7,6 millions (5,2-11,3 millions)	860 000 (560 000-2,3 millions)	0,4 (0,2-0,6)	500 000 (340 000-710 000)
Océanie	2005	78 000 (48 000-170 000)	7 200 (3 500-55 000)	0,3 (0,2-0,8)	3 400 (1 900-5 500)
	2003	66 000 (41 000-140 000)	9 000 (4 300-69 000)	0,3 (0,2-0,7)	2 300 (1 300-3 600)
Amérique latine	2005	1,6 million (1,2-2,4 millions)	140 000 (100 000-420 000)	0,5 (0,4-1,2)	59 000 (47 000-76 000)
	2003	1,4 million (1,1-2,0 millions)	130 000 (95 000-310 000)	0,5 (0,4-0,7)	51 000 (40 000-67 000)
Caraïbes	2005	330 000 (240 000-420 000)	37 000 (26 000-54 000)	1,6 (1,1-2,2)	27 000 (19 000-36 000)
	2003	310 000 (230 000-400 000)	34 000 (24 000-47 000)	1,5 (1,1-2,0)	28 000 (19 000-38 000)
Europe de l'Est et Asie centrale	2005	1,5 million (1,0-2,3 millions)	220 000 (150 000-650 000)	0,8 (0,6-1,4)	53 000 (36 000-75 000)
	2003	1,1 million (790 000-1,7 millions)	160 000 (110 000-440 000)	0,6 (0,4-1,0)	28 000 (19 000-39 000)
Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et Europe centrale	2005	2,0 millions (1,4-2,9 millions)	65 000 (52 000-98 000)	0,5 (0,4-0,7)	30 000 (24 000-45 000)
	2003	1,8 million (1,3-2,7 millions)	65 000 (52 000-98 000)	0,5 (0,3-0,6)	30 000 (24 000-45 000)
total	2005	38,6 millions (33,4-46,0 millions)	4,1 millions (3,4-6,2 millions)	1,0 (0,9-1,2)	2,8 millions (2,4-3,3 millions)
	2003	36,2 millions (31,4-42,9 millions)	3,9 millions (3,3-5,8 millions)	1,0 (0,8-1,2)	2,6 millions (2,2-3,1 millions)

Tableau 2. Pourcentage de jeunes âgés de 15 à 24 ans disant avoir utilisé un préservatif au cours d'un rapport sexuel avec un partenaire non régulier, Afrique subsaharienne, 2001-2005

Onusida. Rapport mondial 2006



PRÉVENTION

Nouvelles cibles et microbicides
Serge Benichou

Où sont les microbicides ?
Isabelle Heard

Du côté de la circoncision
Bertran Avert

Circoncision et santé publique
Paul Benkimoun

Prophylaxie pré-exposition : encore des questions
Nicolas Nagot

Infection HSV-2 et VIH : un cercle vicieux
Nicolas Nagot

NOUVELLES CIBLES ET MICROBICIDES

Serge Benichou
Institut Cochin, Inserm U567,
CNRS UMR8104 (Paris)

La Conférence de Toronto s'est malheureusement caractérisée par la pauvreté des communications du « volet A » concernant l'ensemble des recherches fondamentales sur la biologie et la pathogenèse de l'infection à VIH.

Il s'agissait, à la fois d'un point de vue quantitatif mais surtout qualitatif, du volet le moins développé de la Conférence, en raison de l'absence quasi totale des équipes de recherche nord-américaines (à l'exception bien sûr des équipes canadiennes), mais également européennes (y compris françaises), leaders dans ces domaines de recherche. Dans ces conditions, il semble donc difficile d'extraire des communications affichées et orales présentées lors de la Conférence la moindre vision d'ensemble des progrès de la recherche fondamentale. Deux sessions sont cependant susceptibles de retenir l'attention : un symposium sur l'état de la recherche concernant certaines étapes du cycle de réplication virale (entrée, rétro-transcription, assemblage, bourgeonnement, et immunité innée) qui pourraient permettre la caractérisation de nouvelles cibles pour le développement de molécules thérapeutiques¹; et une session faisant le point sur les études cliniques en cours concernant le développement de formulations à activité « microbicide » destinées à la prévention de la transmission sexuelle des VIH².
Devant les difficultés évidentes rencon-

trées dans le développement de stratégies vaccinales efficaces pour prévenir l'infection par le VIH, décrites en session plénière par Françoise Barré-Sinoussi³, l'attention s'est en effet particulièrement orientée vers la nécessité d'intensifier les recherches vers d'autres méthodes de prévention, et notamment vers le développement de formulations microbicides. Ces dernières ont fait l'objet d'une insistance toute particulière dans les exposés des orateurs de plénière, en particulier Gita Ramjee⁴ et Melinda Gates⁵.

APOBEC

Lors du symposium sur les nouvelles cibles, W.C. Greene⁶ a présenté une communication dont l'objectif était de faire le point sur l'état de la recherche sur les mécanismes moléculaires d'immunité innée, notamment anti-VIH, développée à l'échelle cellulaire par les protéines de la famille APOBEC3, et notamment d'APOBEC3G et 3F. Ces protéines, possédant une activité enzymatique de type cytidine déaminase, ont fait l'objet, comme les autres facteurs de

restriction de la réplication virale, d'une masse importante de travaux au cours de ces dernières années⁷. Il s'agit de protéines constituant des inhibiteurs intracellulaires puissants de la réplication rétrovirale (VIH et VIS, mais également d'autres rétrovirus). L'activité antivirale la mieux documentée résulte de l'incorporation d'APOBEC3G dans les particules virales, qui par son activité enzymatique, va augmenter de façon létale la fréquence de mutation dans l'ADN viral résultant de la rétro-transcription de l'ARN viral. En induisant la dégradation d'APOBEC3G dans la cellule productrice, la protéine Vif du VIH-1 permet de prévenir son incorporation dans les particules virales, assurant ainsi la production de particules au pouvoir infectieux intact. W. Greene a également présenté des données plus récentes concernant un autre type d'activité antivirale de la protéine APOBEC3G, indépendante de son activité enzymatique, et qui permettrait d'expliquer la restriction des lymphocytes T CD4+ quiescents du sang périphérique et des monocytes circulant à l'infection par le VIH-1. Ce blocage de la réplication virale résulte d'une inhibition d'une étape précoce du cycle et se caractérise par un retard dans l'apparition des produits de la rétro-transcription. Il serait lié à la

LES DIFFICULTÉS RENCONTRÉES DANS LE DÉVELOPPEMENT DE STRATÉGIES VACCINALES EFFICACES ONT ÉTÉ DÉCRITES EN SESSION PLÉNIÈRE PAR FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSE

présence d'APOBEC3G dans un complexe de faible poids moléculaire ; l'activation des lymphocytes circulants ou la différenciation des monocytes en macrophages induirait le recrutement d'APOBEC3G dans un complexe ribonucléoprotéique de haut poids moléculaire, permettant alors l'établissement d'un cycle répliatif productif complet. La compréhension des mécanismes moléculaires responsables des différentes activités antivirales des protéines APOBEC pourrait donc aider au développement de nouvelles stratégies antivirales.

PARTICULES VIRALES

L'équipe canadienne d'E. Cohen ⁸ a fait le point sur les connaissances concernant les étapes tardives d'assemblage et de bourgeonnement des particules virales, qui constituent également des cibles séduisantes pour le développement de nouvelles stratégies antivirales. Ces étapes se trouvent directement conditionnées par le trafic intracellulaire du précurseur viral Pr55, codée par le gène gag, qui possède la propriété de s'auto-assembler dans la cellule infectée pour former une pseudo particule virale capable de bourgeonner dans le milieu extracellulaire. Même si les mécanismes du trafic intracellulaire du précurseur

Pr55 restent encore en grande partie énigmatiques, des données concernant le ciblage de Pr55 vers des compartiments membranaires de la voie d'endocytose se sont accumulées au cours de ces dernières années. Alors que l'assemblage et le bourgeonnement du VIH s'effectuent principalement à la membrane plasmique des cellules lymphocytaires, ces étapes tardives du cycle viral semblent se réaliser au niveau de compartiments endosomaux tardifs, correspondant aux corps multivesiculaires (ou « MVB » pour « *multivesicular bodies* »), dans les cellules de type macrophage. Dans les deux types cellulaires, le passage de Pr55 par ces compartiments membranaires constituerait une étape

obligatoire dans le trafic intracellulaire du précurseur, indiquant que les MVB constitueraient une véritable plateforme de tri, d'assemblage et même de bourgeonnement des particules virales. La libération des particules dans le milieu extracellulaire se ferait ensuite par un mécanisme d'exocytose après fusion de ces compartiments avec la membrane plasmique ⁹. Les travaux récents du groupe d'E. Cohen suggèrent que certaines molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, et notamment HLA-DR, joueraient un rôle actif dans le trafic et le routage intracellulaire de Pr55 dans les macrophages. L'expression de certaines molécules de classe II serait donc responsable de la redistribution du précurseur de la membrane plasmique vers les compartiments MVB où les particules virales vont alors s'assembler et bourgeonner massivement.

MICROBICIDES

Une communication de l'équipe américaine de J. Moore ¹⁰ était destinée à faire le point des études précliniques destinées à évaluer l'efficacité de molécules inhibitrices de l'étape d'entrée des VIH dans des formulations à visées microbicides. Il semble en effet que plusieurs

essais de phase I, ou même de phases II et III, destinés à tester des formulations de « première génération » ont été initiés au cours

de ces dernières années, sans vraiment disposer de données concernant leur efficacité dans un modèle simien d'infection. Les études ont été réalisées dans le modèle de l'infection expérimentale du macaque par voie vaginale par des virus chimériques VIS/VIH (« SHIV »). Il s'agissait donc de tester l'efficacité de molécules inhibitrices de l'entrée, ligands du corécepteur CCR5 (PSC-RANTES et CMPD-167) ou ligands de la glycoprotéine virale d'enveloppe gp120 (développés par BMS), seuls ou en combinaison avec d'autres molécules, et notamment des inhibiteurs de la transcriptase inverse, sous la forme de gels à

application vaginale. Alors que pas mal d'études sont encore actuellement en cours, les résultats présentés par J. Moore indiquent que les inhibiteurs de l'entrée sont capables, même utilisés seuls, d'induire une certaine protection, de l'ordre de 70 %, contre une épreuve infectieuse réalisée jusqu'à plus de 6 heures après l'application vaginale (20/28 animaux protégés). Cependant, le niveau de la protection est augmenté par l'association de 2 molécules antivirales (80 %, 16/20 animaux protégés), pour atteindre, sur un faible nombre d'animaux actuellement testés, 100 % (3/3 animaux protégés) par l'association de 3 molécules ; cette protection semble se manifester contre différentes souches virales.

La session orale consacrée aux microbicides approfondissait les connaissances disponibles.

Après une introduction générale réalisée par Robin Shattock ¹¹ destinée à définir les critères et les conditions d'utilisation de formulations à activités microbicides, puis à présenter rapidement les différents études précliniques (dans le modèle simien) et cliniques (de phases I, IIb et III) actuellement en cours de développement, Joseph Romano ¹² a rapporté les résultats d'une étude clinique de phase I réalisée dans le cadre du Consortium international (« International Partnership for Microbicides ») dont les objectifs sont de promouvoir les recherches et le développement de formulations à usage microbicide.

TMC120 DÉLIVRÉ PAR ANNEAU VAGINAL

Le dispositif évalué dans cet essai est constitué d'un anneau à application vaginale capable de délivrer un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, le TMC120 (ou dapivirine). Des concentrations efficaces de TMC120 ont pu être détectées dès 4 heures après l'application, et se sont maintenues pendant toute la durée de l'essai (7 jours). A l'exception de quelques désagréments locaux relevés chez une femme du groupe placebo (3 femmes disposant d'un anneau vaginal ne délivrant aucune sub-

LES MICROBICIDES FONT L'OBJET D'UNE ATTENTION TOUTE PARTICULIÈRE

stance active), les auteurs indiquent qu'aucun effet indésirable notable n'a été détecté chez les 7 femmes dont le dispositif vaginal délivrait le TMC120. L'orateur suivant, Osmond D'Cruz ¹³, a présenté les résultats des études réalisées chez l'animal, dans le modèle de l'infection vaginale de souris immunodéficientes SCID reconstituées par des lymphocytes circulants humains, concernant l'activité microbicide de dérivés thiourée inhibiteurs de la transcriptase inverse, appliqués sous la forme de micro-émulsions.

TRAPPIN-2

Enfin, le dernier orateur, Shehzad Iqbal ¹⁴, a présenté des données concernant la caractérisation d'un polypeptide, la Trappin-2 ou Elafin, à activité anti-VIH, naturellement retrouvé à des concentrations élevées dans les sécrétions vaginales de femmes exposées résistantes à l'infection. Ce polypeptide naturel appartient à la même famille que le SLPI (« *secretory leukocyte protease inhibitor* »), peptide également sécrété par les cellules épithéliales dans les liquides muqueux et connu depuis plusieurs années pour son activité antivirale. La Trappin-2 et le SLPI pourraient donc constituer des molécules à inclure éventuellement dans les formulations de 2^e ou 3^e génération constituées par l'association de plusieurs molécules anti-VIH capables de cibler spécifiquement différentes étapes du cycle de réplication virale.

1 - Symposium « Novel Targets for Drug Development », MOSY08

2 - Session orale « Microbicide Development », WEAA05

3 - Barré-Sinoussi F., « Dynamics of HIV/AIDS vaccine research: From dream and nightmare to reality and hope », TUPL03

4 - Ramjee G., « Microbicides and other prevention technologies », TUPL02

5 - Gates M., Special session « Women at the Frontline in the AIDS Response », MOSS01

6 - Greene W.C., « Cell-virus interactions as targets for drug development: The Vif-APOBEC3G Axis », MOSY0801

7 - pour revue, voir Chiu Y-L, Greene WC., « Multifaceted antiviral actions of APOBEC3 cytidine deaminases », Trends Immunol, 2006, 27, 291-297

8 - Cohen E.A., « HIV Assembly in the endocytic pathway: Opportunities for the identification of novel anti-HIV drug targets », MOSY0802

9 - pour revue, voir Demirov D.G., Freed E.O., « Retrovirus budding », Virus Res, 2004, 106(2), 87-102

10 - Moore J.P., « Entry inhibition as models for microbicide development », MOSY0803

11 - Shattock R., « Invited Presentation: Overview of Microbicide Development », WEAA0501

12 - Romano J. et al., « Characterization of in vitro release and in vivo delivery of TMC120 with an intravaginal ring: implications for microbicide delivery », WEAA0503

13 - D'Cruz O. et al., « Contraceptive and non-contraceptive Thiourea non-nucleoside inhibitor-based anti-HIV microbicides », WEAA0502

14 - Iqbal S. et al., « Trappin-2: discovery of a novel inhibitor of HIV highly elevated in HIV-resistant sex workers », WEAA0504

OÙ SONT LES MICROBICIDES ?

Isabelle Heard

Service d'immunologie clinique
Hôpital européen Georges Pompidou
(Paris)

La féminisation de l'épidémie de VIH/sida a rendu impératif le développement et le lancement de stratégies de prévention dont les femmes seraient maîtresses.

Le développement des microbicides concentre dès lors tous les espoirs. Un sujet qui était omniprésent à Toronto, alors que les résultats des essais de phase III se font encore attendre.

Les femmes représentent aujourd'hui 46 % des personnes vivant avec le VIH/sida dans le monde ; en Afrique subsaharienne, elles représentent même 57 % des personnes séropositives¹. Dans certains pays d'Afrique, les femmes âgées de 15 à 24 ans sont deux fois et demie plus susceptibles de contracter le VIH que les hommes du même âge. C'est dire l'importance de leur donner les moyens de se protéger lors des rapports sexuels.

Les microbicides sont des produits à usage vaginal conçus pour diminuer le risque d'une contamination par le VIH lors des rapports sexuels. Les formulations développées sont des gels, des crèmes, des anneaux vaginaux qui peuvent être gardés plusieurs mois, ou des ovules. La formulation idéale doit être sans goût ni odeur, indétectable par les deux partenaires, facile à mettre, et à conserver.

QUATRE MÉCANISMES D'ACTION

Les produits microbicides peuvent agir par différents mécanismes, qui peuvent, dans certains cas, se combiner. L'un des mécanismes possibles est l'inactivation directe du virus dans les sécrétions vagi-

nales et/ou dans le sperme, éventuellement dans le sang. Les microbicides peuvent aussi agir en empêchant l'attachement du virus sur les épithélium des muqueuses vaginales et endocervicales, ou bien en prévenant les mécanismes de fusion du virus ou des cellules infectées avec les cellules dendritiques ou les macrophages sub-épithéliaux, cellules cibles du virus dans le vagin. Enfin, le microbicide, s'il parvenait à entrer dans ces cellules infectées, pourrait bloquer la multiplication du virus à différents stades du cycle viral.

On distingue ainsi quatre types de microbicides.

– Certains modifient et altèrent profondément la structure du virus, le rendant impropre à la contamination : il s'agit notamment du surfactant Savy (C31G), de la cyclodextine (qui altère la structure et l'organisation de l'enveloppe virale), et du BufferGel (Carbopol 974p) qui, en acidifiant le pH vaginal, crée une barrière physique.

– Le deuxième type comprend les produits qui empêchent le virus de s'arrimer aux cellules de la muqueuse vaginale : le Carraguard (PC-515) qui constitue une barrière physique entre le virus et les cellules cibles épithéliales vaginales, le Pro2000 (naphtalène sulfonate) et le sulfate de cellulose. Ce sont ces produits dont le développement est le plus avancé.

– Les produits correspondant à la combinaison de molécules aux modes d'action variés, capables d'empêcher la trans-

mission des VIH par plusieurs mécanismes, comme l'association Carraguard-MIV150, constituent le troisième type.

– Enfin, le quatrième type comprend les médicaments antiviraux qui empêchent le virus de se répliquer dans les cellules cibles : ce sont le Ténofovir, le TMC120² (voir p. 21), le UC 781 et le MIV 150 qui sont des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou bien, à l'avenir, des inhibiteurs de l'entrée, comme les ligands des corécepteurs CCR5 ou CXCR4 .

QUINZE CANDIDATS

Plus de 15 candidats microbicides sont actuellement étudiés dans des essais cliniques, dont 4 en phase III³. Les essais de phase III incluent environ 30 000 femmes dans le monde. Ils vont permettre de recueillir des données de tolérance, d'efficacité et d'acceptabilité des microbicides.

L'essai BufferGel se déroule dans 6 sites en Afrique subsaharienne et aux États-Unis ; 300 femmes sont en cours de recrutement. Il comprend deux bras, le BufferGel étant comparé à un autre microbicide, le PRO 2000. Cet essai est financé et soutenu par le NIH.

L'essai PRO 2000 inclura 12 000 femmes dans 6 sites d'Afrique subsaharienne. Il compare deux formulations du produit (0,5 % et 2 %). Il est soutenu par le Medical Research Council britannique.

L'essai Carraguard inclura 6 640 femmes dans 4 sites d'Afrique du Sud. Le Carraguard sera comparé à un gel pla-

L'ALPHABET DE LA PRÉVENTION

Les microbicides sont au tout premier plan des espoirs pour prévenir la transmission sexuelle du VIH, de même que la prophylaxie pré-exposition, et la circoncision (voir pages suivantes).

C'est ce qui a donné l'occasion à la sud-africaine Gita Ramjee de proposer, en session plénière, un nouvel alphabet de la prévention du VIH – une attaque en règle contre ceux qui prétendent, sous la houlette de l'administration américaine, que les lettres A, B, et C suffisent (la stratégie « ABC », pour « *Abstinence – Be faithful – Condom* » privilégie l'abstinence, la fidélité, et, en dernier recours, la capote, comme moyens de prévention). Cette dernière diapositive de sa communication a rencontré l'un des plus vifs succès des plénières de Toronto.

A	B	C
Abstain	Be Faithful	Condomise Counselling & Testing
C	Circumcision	
D	Diaphragm	
E	Exposure prophylaxis (pre- and post)	
F	Female-controlled microbicides	
G	Genital tract infection control	
H	HSV-2 suppressive treatment	
I	Immunity	

cebo. C'est le seul microbicide qui n'ait pas également une activité contraceptive. L'essai est financé par Population Council, la fondation Gates et USAID.

Deux essais concernant le cellulose sulfate sont en cours, l'un financé par USAID au Nigeria, et l'autre par CONRAD, la fondation Gates et USAID dans 6 sites (Afrique subsaharienne et Inde). Le cellulose sulfate est comparé à un gel placebo. Les données fournies par ces essais devraient être recueillies d'ici début 2008.

L'essai concernant le microbicide Savy/C31G, qui se déroulait au Nigeria et avait inclus 2 142 femmes, vient d'être interrompu. La décision est intervenue après l'analyse du comité indépendant de surveillance des données. Ce comité a conclu que l'essai ne pourrait montrer une efficacité du produit contre l'infection par le VIH. L'analyse intermédiaire ne montrant pas d'efficacité, l'étude ne semblait pas pouvoir mettre en évidence une réduction du risque d'infection par le VIH.

On l'aura compris, l'enjeu lié aux microbicides est considérable. L'investissement, à tous les sens du terme, de Melinda Gates a été pionnier et reste déterminant. Il reste à souhaiter que les résultats qui seront présentés lors de la prochaine conférence mondiale soient meilleurs que ceux rapportés à Toronto, et puissent occuper le devant de la scène.

1 - Onusida, *Rapport global sur l'épidémie VIH/sida, 2006*

2 - Romano J. et al., « Characterization of in vitro release and in vivo delivery of TMC120 with an intravaginal ring: implications for microbicide delivery », WEAA0503

3 - Ramjee G., « Microbicides and other prevention technologies », TUPLO2

DU CÔTÉ DE LA CIRCONCISION

Bertran Auvert
Inserm U687
Université Versailles Saint-Quentin

La circoncision a été citée lors de toutes les conférences scientifiques plénières consacrées à la prévention.

Gita Ramjee, d'Afrique du Sud, en a longuement parlé. Elle a rappelé les résultats de l'essai randomisé d'Orange Farm (essai ANRS1265) et a fait part de sa position, qui est celle des agences internationales, telles que l'Onusida et l'OMS : attendons les résultats des essais randomisés en cours en Ouganda et au Kenya, qui seront connus au plus tard en 2007, avant de promouvoir la circoncision en Afrique comme une méthode permettant de ralentir la transmission hétérosexuelle du VIH. De plus, des acteurs importants de la lutte contre le VIH, tels que Bill Clinton et Bill Gates, ont qualifié la circoncision de méthode potentiellement importante pour réduire la diffusion hétérosexuelle du VIH en Afrique.

SESSION SPÉCIALE

Une session scientifique était dédiée à la circoncision. Robert Bailey¹ principal investigateur de l'essai en cours au Kenya, a confirmé, mais sans donner de commentaires, que les premières données ont été analysées en juin 2006 par le comité de suivi, qui a recommandé de le poursuivre en raison d'un manque de données pour en tirer des conclusions définitives. Ce comité a, de plus, proposé qu'une analyse intermédiaire supplémentaire ait lieu dans le courant de l'année 2007.

Toujours au Kenya, Doug Shaffer² a présenté une étude observationnelle de

cohorte, montrant un effet protecteur de la circoncision au Kenya. A Soweto (Afrique du Sud), Kayeen Mesesan³ a calculé par simulation l'effet potentiel de la circoncision sur l'infection par le VIH. En matière du risque de modification des comportements sexuels, Kawengo Agot⁴ a donné les résultats d'une étude prospective montrant que le comportement sexuel des adultes n'était pas modifié par la circoncision. Un résultat rassurant, qui permet de penser que l'effet potentiel de la circoncision des adultes ne sera vraisemblablement pas réduit par une augmentation des comportements à risque.

Au plan économique, Jim Kahn⁵ a montré que la circoncision était une intervention ayant un faible rapport coût-efficacité, et qu'elle permettrait même d'économiser de l'argent lorsque l'on tient compte des coûts des traitements. Un regret : cette session parallèle, consacrée essentiellement aux aspects biomédicaux de la circoncision de l'adulte, a, certes, été un succès. Mais elle n'a pas permis d'en évoquer les aspects sociaux, culturels, éthiques et politiques. Peut-être

fallait-il organiser une autre session qui aurait permis de les discuter et d'ouvrir ainsi un débat sur ces questions ?

Du côté des posters, il faut noter celui de James Lloyd-Smith⁶ qui rapportait une étude par simulation de l'impact poten-

tiel de la circoncision en Afrique, étude qui vient d'être publiée par *PLoS Medicine*⁷. Un autre travail mené à partir d'une analyse des données des enquêtes démographiques et de santé (DHS) d'une sélection de 8 pays africains, présenté par Vinod Mishra⁸ montrait une absence de corrélation entre la prévalence du VIH et la circoncision.

SATELLITE ANRS

Lors de la conférence satellite organisée par l'ANRS, des résultats complémentaires de l'essai ANRS1265 ont été décrits. Ceux-ci montrent que la circoncision de l'adulte ne modifie que très peu le comportement sexuel et la prévalence des infections sexuellement transmissibles suivantes : chlamydia, gonorrhée et syphilis. En revanche, un effet protecteur faible de la circoncision a pu être mis en évidence sur l'infection par HSV-2 et sur les ulcérations génitales. Ces deux derniers résultats sont d'ailleurs vraisemblablement liés puisque HSV-2 est le virus de l'herpès génital, infection sexuellement transmissible qui se caractérise par des ulcérations génitales récurrentes (voir p. 24).

Lors de cette conférence satellite, Mark Heywood, l'un des leaders du mouvement sud-africain Treatment Action Campaign a plaidé pour la mise en place de programmes de recherche opérationnelle ayant pour objectif d'étudier les

UNE ÉTUDE PROSPECTIVE AU KENYA A MONTRÉ QUE LE COMPORTEMENT SEXUEL DES ADULTES N'ÉTAIT PAS MODIFIÉ PAR LA CIRCONCISION

problèmes pratiques d'une éventuelle utilisation de la circoncision de l'adulte et de l'enfant comme méthode de prévention de l'infection par le VIH.

LA QUESTION DE LA SÉCURITÉ

Une conférence de presse organisée par l'Onusida, l'OMS et la Fondation Gates, à laquelle l'équipe d'Orange Farm était invitée, a permis à ces organismes de rappeler qu'ils œuvraient actuellement pour la mise à disposition des populations africaines d'une circoncision pratiquée dans de bonnes conditions de sécurité.

L'équipe d'Orange Farm, en accord avec la position de Mark Heywood, a indiqué que des recherches opérationnelles étaient indispensables pour guider l'éventuelle utilisation de la circoncision comme méthode de prévention de l'infection à VIH dans les pays d'Afrique ayant une forte prévalence du VIH et une faible prévalence de la circoncision. Les principaux pays concernés sont la Zambie, le Lesotho, le Botswana, l'Afrique du Sud, la Namibie, le Swaziland et le Zimbabwe. La Zambie a d'ailleurs récemment décidé d'inclure la circoncision dans son programme national de lutte contre l'épidémie.

L'équipe d'Orange Farm a précisé que ces recherches opérationnelles devaient

étudier l'effet réel en population générale d'une campagne de promotion de la circoncision de l'adulte comme méthode de prévention de l'infection à VIH sur la diffusion de ce virus et sur les autres mesures de prévention, telles que l'usage du préservatif ou la réduction des comportements sexuels à risque. Elle a aussi indiqué que les techniques actuelles de circoncision de l'adulte recommandées par l'OMS, l'Onusida et JHPIEGO⁹ ne lui semblaient pas généralisables, au regard de leur complexité, leur coût et l'absence de personnel susceptible de les pratiquer dans de bonnes conditions.

Elle a plaidé pour le développement de nouvelles méthodes de circoncision de l'adulte.

LES TRAVAUX ATTENDUS

Les prochaines conférences, en 2007 à Sydney et en 2008 à Mexico, devraient être très intéressantes en ce qui concerne la prévention de l'infection à VIH. La tendance observée à Toronto d'un renforcement de la prévention devrait se poursuivre. Les résultats de nombreux essais de prévention cherchant à réduire la transmission sexuelle du VIH y seront présentés. Ces essais concernent certes la circoncision, avec les deux essais en cours, mais aussi l'utilisation par les femmes des microbicides, du diaphragme vaginal et des antiviraux.

1 - Bailey R.C., « A randomized controlled trial of male circumcision to reduce HIV incidence in Kisumu, Kenya : progress to date », TUAC0201

2 - Sateren W.B. et al., « Male circumcision and HIV infection risk among tea plantation residents in Kericho, Kenya : incidence results after 1,5 years of follow-up », TUAC0202

3 - Mesesan K. et al., « The potential benefits of expanded male circumcision programs in Africa : predicting the population-level impact on heterosexual HIV transmission in Soweto », TUAC0203

4 - Agot K. et al., « Male circumcision in Siaya and Bondo districts, Kenya : a prospective cohort study to assess behavioural disinhibition following circumcision », TUAC0205

5 - Kahn J.G. et al., « Cost-effectiveness of male circumcision in sub-Saharan Africa », TUAC0204

6 - Lloyd-Smith E. et al., « The potential impact of male circumcision on the AIDS epidemic in Africa », TUPE0399

7 - Williams B. et al., « The Potential Impact of Male Circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa », PLoS Med, 2006, 3(7)

8 - Way A. et al., « Is male circumcision protective of HIV infection? », TUPE0401

9 - Manual for Male Circumcision Under Local Anaesthesia, Draft, June 2006

CIRCONCISION ET SANTÉ PUBLIQUE

Paul Benkimoun
Le Monde (Paris)

La circoncision peut-elle constituer une méthode de prévention pour diminuer significativement le nombre de nouvelles infections par le VIH ? Au-delà des données scientifiques elles-mêmes, présentées dans ce numéro par Bertran Auvert, la question fait débat.

Le sujet avait déjà tenu la vedette lors de la conférence de l'International Aids Society en juillet 2005 à Rio de Janeiro, avec la présentation de l'étude menée à Orange Farm, en Afrique du Sud. L'équipe dirigée par Bertran Auvert avait montré un taux de protection de 60 % vis-à-vis de l'infection par le VIH chez les jeunes adultes qui avaient bénéficié d'une circoncision pratiquée par des médecins dans le cadre de l'étude. Lors de la XVI^e Conférence internationale sur le sida à Toronto, la question a été de nouveau évoquée par les scientifiques, notamment lors d'une session scientifique parallèle¹ et d'un symposium de l'ANRS², mais aussi par les personnalités de marque invitées, Bill Gates et Bill Clinton.

LES NATIONS UNIES PRÉPARENT LE TERRAIN

De même, alors que les deux autres études sur la circoncision, conduites en Ouganda et au Kenya, ne prendront fin qu'en juillet et septembre 2007, les organisations internationales – Organisation mondiale de la santé (OMS), Unicef, Fonds des Nations Unies pour la population et Onusida – ont d'ores et déjà dû prendre des positions de principe. Dans

un communiqué publié à Toronto le 17 août, ces organismes expliquaient qu'ils « n'ont pas modifié leur position actuelle et qu'ils ne recommandent toujours pas la circoncision aux fins de la prévention du VIH. Toutefois, les Nations Unies reconnaissent l'importance d'anticiper et de se préparer à l'éventualité d'une demande accrue si les essais actuels venaient à confirmer l'action protectrice de la circoncision ».

Evoquant la modélisation mathématique qui a été faite de l'impact potentiel de la circoncision en partant d'un taux de protection de 60 %³, les Nations Unies expliquent que « le nombre d'infections et de décès liés au VIH pourrait, en une vingtaine d'années, diminuer considérablement en Afrique subsaharienne si ce niveau de protection se confirmait et si la pratique de la circoncision se généralisait ». En réponse à nos questions, le nouveau directeur du département sida à l'OMS, Kevin De Cock, a jugé les données scientifiques « très convaincantes, même si nous ne disposons pour l'instant que des résultats d'une seule étude randomisée. Si ces résultats sont confirmés par une autre étude, alors nous organiserons une réunion en urgence pour analyser ces données, notamment le taux de protection retrouvé, et formuler des recommandations ».

Catherine Hankins, conseillère scientifique en chef à l'Onusida, insiste sur le fait que « si la circoncision s'avère efficace, il faudra la considérer comme l'un des éléments d'un ensemble de mesures de prévention du VIH ». D'ores et déjà, l'OMS et l'Onusida préparent le terrain à l'ajout de ce moyen de prévention à la panoplie existante. Un plan de travail des Nations Unies sur la circoncision a été élaboré avec le soutien financier des Instituts nationaux de la santé aux États-Unis, du secrétariat de l'Onusida, de l'ANRS française et de la Fondation Bill et Melinda Gates.

Le plan prévoit des outils d'évaluation que les pays concernés pourraient utiliser pour apprécier la prévalence de la circoncision, les taux d'effets indésirables survenant lors de cette intervention, et son acceptabilité. De plus, il comprendra des outils d'information, un manuel chirurgical, des recommandations sur la formation des personnels, l'évaluation des ressources nécessaires et la modélisation de

LE PLAN DES NATIONS UNIES PRÉVOIT DES OUTILS POUR ÉVALUER LA PRÉVALENCE DE LA CIRCONCISION, LES TAUX D'EFFETS INDÉSIRABLES SURVENANT LORS DE CETTE INTERVENTION, ET SON ACCEPTABILITÉ

l'épidémie, tout en prenant en compte les droits humains, notamment en ce qui concerne le consentement des adolescents pour un geste chirurgical.

On le sent bien, à moins d'une surprise, il semble probable que la question de la circoncision va rapidement passer du

statut de données scientifiques en cours d'évaluation à celui d'une intervention de santé publique dont il faudra apprécier le rapport coût-efficacité, la pertinence et la faisabilité selon les situations locales.

RÉSERVES

La discussion à ce sujet s'est déroulée à Toronto dans le contexte du grand retour de la prévention. Alors que le centre de gravité des conférences précédentes, en particulier depuis celle de Durban en 2000, avait été la question de l'accès aux traitements, Toronto a marqué un recentrage et un rééquilibrage. Une sorte de consensus s'est dégagé pour considérer qu'il n'est pas possible de modifier significativement et espérer inverser le cours d'une épidémie où 11 000 nouvelles infections se produisent chaque jour sans interventions préventives, même partiellement efficaces. D'où la place qu'ont tenu dans les discours des uns et des autres la circoncision, les microbicides et les recherches sur un vaccin préventif.

A première vue, la circoncision semble l'intervention qui réunirait le plus rapidement les conditions pour être mise en pratique. C'est une intervention unique, comme l'est dans beaucoup de cas une vaccination. C'est une pratique qui est déjà répandue, même si c'est de façon très disparate à travers le monde. Pratiquée dans de bonnes conditions d'hygiène et d'asepsie, elle n'est pas grevée par un nombre important d'effets indésirables. Enfin, un certain nombre d'arguments scientifiques existent pour expliquer la protection partielle conférée par la circoncision, comme l'a rappelé lors d'une session plénière Gita Ramjee⁴ : le prépuce contient beaucoup de cellules cibles pour le VIH, qui disparaissent donc avec la circoncision et la kératinisation de la surface du gland diminue la pénétration des agents d'infections sexuellement transmissibles (IST). Cependant, un certain nombre de réserves doivent être formulées sur la

circoncision utilisée comme méthode préventive. Certes, quelques commentaires lors de la session parallèle parlaient de la circoncision comme d'une « mutilation sexuelle » – une assimilation aux mutilations dont sont victimes les femmes qui peut paraître quelque peu déplacée. L'essentiel est ailleurs. Tout d'abord, les disparités dans la pratique, souvent entre différentes ethnies dans une même région en Afrique subsaharienne, renvoient à des réticences culturelles dont il ne faut pas sous-estimer le poids. Ensuite, la circoncision d'un jeune adulte est loin d'être un geste aussi simple que la circoncision rituelle du nouveau-né. Chez l'adulte, le saignement est nettement

EN TOUT ÉTAT DE CAUSE, LA CIRCONCISION NE SAURAIT CONSTITUER UN MOYEN DE PRÉVENTION MAJEUR DU POINT DE VUE DES FEMMES

plus important et la pose de points de suture est nécessaire. C'est d'ailleurs pour cette raison que dans l'immédiat après-circoncision, le risque de contracter une IST est augmenté chez l'homme circoncis. Chez l'adulte comme chez l'enfant, elle doit être effectuée dans des conditions d'hygiène rigoureuse, mais elle ne serait pas praticable dans les pays en développement si elle ne devait être faite que par des médecins. C'est pour cela que Bertran Auvert, notamment, défend le besoin de développer une nouvelle technique de circoncision et d'y former des personnels non médecins.

RISQUES

Car le risque existe bel et bien, comme ce serait le cas pour d'autres interventions préventives n'ayant qu'une efficacité partielle, d'une demande excédant les capacités réelles d'application sur le terrain. Il n'est pas difficile d'imaginer la dimension catastrophique qu'aurait le développement de circoncisions à la sauvette, activité qui pourrait devenir très rémunératrice et donc attirer des aigres.

Plus généralement, la circoncision ne saurait être considérée comme un moyen de prévention universel. Elle concernerait les pays où la transmission hétérosexuelle

est dominante, où le taux de circoncision actuel est bas (autrement il y aurait peu de bénéfice à en attendre) et où la prévalence du VIH est élevée.

A Toronto, plusieurs voix se sont donc élevées pour réclamer des études de recherche opérationnelle pour prendre en compte tous les effets pervers possibles d'une politique de circoncision massive et apprécier le plus justement possible la faisabilité d'une telle mesure. Si les comportements de désinhibition et de prise de risque ne semblent pas être mis en évidence pour le moment dans les essais cliniques, on ne peut écarter l'éventualité que le fait d'être circoncis soit un prétexte de plus pour certains hommes d'affirmer à leurs partenaires qu'il est inutile d'utiliser un préservatif. « *La circoncision resterait un moyen de prévention dont les hommes ont la maîtrise* », a rappelé Bill Gates lors de la cérémonie d'ouverture de la conférence de Toronto. Néanmoins, les résultats de l'étude en cours en Ouganda pour évaluer l'impact de la circoncision sur le taux d'infection des femmes sont attendus avec impatience. Ils devraient être connus à la fin 2007. En tout état de cause, elle ne saurait constituer un moyen de prévention majeur du point de vue des femmes.

Il est à noter que si l'effet de la circoncision sur le risque de transmission lors de relations sexuelles entre hommes a suscité quelques travaux, il n'a pour l'instant fait l'objet d'aucun essai clinique.

1 - « *Male circumcision: Is it time to act?* », TUAC02

2 - ANRS, Satellite « *New perspectives in HIV prevention: From research to action in developing countries* », TUSA22

3 - Williams B. et al., « *The Potential Impact of Male Circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa* », PLoS Med, 2006, 3(7)

4 - Ramjee G., « *Microbicides and other prevention technologies* », TUPL02

PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION : ENCORE DES QUESTIONS

Nicolas Nagot

London School of Hygiene & Tropical
Medicine (Londres)

Le principal fait marquant de la XVI^e Conférence internationale sur le sida a été le regain d'intérêt pour la prévention, contrastant avec les éditions précédentes focalisées principalement sur le volet thérapeutique et l'accès aux antirétroviraux dans les pays à ressources limitées.

Les différentes sessions dédiées à la prévention ont clairement démontré les limites de la stratégie ABC, et plus particulièrement celles du A (abstinence) pour les pays du Sud comme pour ceux du Nord. De nouvelles interventions paraissent indispensables pour réduire l'incidence du VIH, en permettant aux femmes de maîtriser totalement leur exposition au risque. A l'ombre des deux principales stratégies débattues lors de la conférence (circoncision masculine, voir p. 17 et microbicides, voir p. 15), deux autres interventions porteuses d'espoirs ont également été à l'honneur : la prophylaxie pré-exposition au VIH, et le contrôle de l'infection HSV-2, responsable de l'herpès génital (voir p. 24).

TÉNOFOVIR : PREMIÈRES DONNÉES CLINIQUES

La stratégie de prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH a été récemment très critiquée, suite à des essais d'efficacité mal préparés et de faible qualité ayant provoqué une forte mobilisation contre ce type d'études (voir p. 84) ^{1,2,3}. Bien que les critiques concernaient les conditions

de réalisation des essais incriminés, elles ont inévitablement rejilli sur toute l'approche en général.

Sauver la stratégie PrEP a été le mot d'ordre pour cette conférence de Toronto, avec l'appui des résultats encourageants de la première étude chez l'homme. Le passage aux essais cliniques a été permis essentiellement par la démonstration d'une efficacité importante de cette intervention chez le singe ⁴. Deux drogues (ténofovir (TDF) et Truvada® (TDF+FTC)) ont actuellement été retenues pour les essais cliniques PrEP en raison de leur supposée bonne tolérance et de leur profil de résistance.

Le point d'orgue de la Conférence a donc été la présentation des résultats du premier essai clinique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TDF 300 mg/jour ⁵. Au total, au Ghana, au Cameroun, et au Nigeria, 936 femmes ont été incluses avec un suivi maximal de 12 mois. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre le bras placebo et le bras TDF concernant la survenue d'effets indésirables cliniques ou biologiques (transaminases, fonction rénale). Seulement 2 cas de séroconversions ont été rapportés dans le groupe TDF contre 6 dans le groupe placebo. Que retenir de cette étude ? Le principal point positif est la bonne tolérance du TDF chez des femmes non infectées par le VIH, y compris l'absence d'élévation

des transaminases avec un traitement continu de 12 mois. Bien que les résultats soient encourageants, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité du TDF en raison du faible nombre de séroconversions. Ce manque flagrant de puissance statistique s'explique en partie par la fermeture de 2 sites d'étude : au Cameroun, après 6 mois de suivi en moyenne, car le système en place pour garantir la provision des ARV à long terme aux séroconvertirices était insuffisant, et au Nigeria après l'inclusion de 136 patients seulement (sur 400 prévus) en raison d'un plateau technique de laboratoire déficient. Par ailleurs, l'incidence VIH sur le site du Ghana était deux fois moins importante que prévue dans le groupe placebo (2,5 % *versus* 5 %).

DÉBAT ÉTHIQUE

Les difficultés rencontrées par cette étude illustrent l'intensité du débat qui entoure les essais de prévention du VIH, et ceux de PrEP en particulier. Après la fermeture des 2 sites du Cameroun et du Nigeria et l'arrêt de l'étude au Cambodge, un autre essai au Malawi chez des femmes à risque à également été annulé. Les études en cours rencontrent elles aussi des difficultés : l'essai mené en Thaïlande chez des injecteurs de drogues alimente toujours la controverse : G. Goncalves de l'association Gay men

Health Crisis et le réseau des utilisateurs de drogues thaïlandais ont écrit une lettre ouverte au CDC responsable de l'étude, exigeant un arrêt ou une redéfinition de l'essai. Ils critiquaient, entre autres, un recrutement coercitif dans l'étude, l'absence de programme d'échange de seringues aux participants, et l'absence de garantie de la provision de TDF aux participants en cas de résultats positifs⁶.

Un autre essai utilisant le Truvada® doit démarrer avant fin 2006 au Pérou chez des homosexuels (MSM), avec, là encore, un débat local sur le développement de résistances, l'utilisation inappropriée du médicament, ou l'utilisation moindre des préservatifs lors de la prise du médicament. Enfin 2 autres essais d'efficacité sont prévus en 2006 aux Etats-Unis (MSM) et au Botswana (adultes jeunes). La majorité des problèmes soulevés concernent les procédures d'étude et le non-respect des règles éthiques qui sont directement la responsabilité du promoteur et des investigateurs. Les autres réticences, telles le développement de résistances en cas de séroconversion, le relâchement des comportements (ou désinhibition), ou l'utilisation inappropriée et dangereuse du médicament sont directement liées à l'approche PrEP. Il est surprenant de constater que ces réticences ne font pas l'objet d'autant de passion dans le domaine des microbicides, ou elles s'appliquent tout autant.

QUESTIONS

Le concept de PrEP, tout comme celui des microbicides, reste à démontrer. S'il s'avérait efficace, un certain nombre de points devraient toutefois être adressés avant une utilisation à large échelle :

– La sélection de souches résistantes au TDF et/ou FTC chez les personnes qui contracteront l'infection VIH, empêchant potentiellement l'utilisation de ces molécules pour le traitement futur est une réelle préoccupation. Ces résistances seront soigneusement surveillées et étudiées lors des essais cliniques en cours, mais des doutes subsisteront quant à leur traduction clinique lors de l'initiation

du traitement plusieurs années plus tard, des souches résistantes minoritaires pouvant ressurgir lors de la reprise de la même molécule. Joep Lange, ancien directeur de l'IAS, a déclaré lors d'un débat que « *les laboratoires devront finir par s'accorder pour réserver l'utilisation de certaines molécules afin de "compartmentaliser" la résistance* », en citant en particulier les inhibiteurs de CCR5 qui pourraient, selon lui, être de bons candidats pour la prévention. Cependant, ce souhait a peu de chances d'aboutir selon Andrew Hill (de l'Université de Liverpool, ayant travaillé chez Roche) car les laboratoires seront très réticents à réserver des drogues pour un champ d'utilisation dont les marges de bénéfices sont traditionnellement faibles.

– La tolérance à long terme reste également une préoccupation qui ne trouvera pas de réponse définitive avec les essais en cours. L'absence d'événements indésirables cliniques ou biologiques dans l'essai du Ghana est encourageant, mais ne permettra pas de faire l'économie d'une surveillance étroite lors d'une utilisation à large échelle afin de collecter suffisamment de données sur la tolérance de cette stratégie. L'inquiétude pour le TDF concerne surtout les fonctions hépatiques et rénales, et une déminéralisation osseuse observée dans les études animales. L'utilisation du TDF ou du Truvada® en PrEP devra-t-elle s'accompagner d'une surveillance biologique ? La réponse à cette question aura des conséquences certaines sur la faisabilité et le coût de cette intervention.

– Le TDF est actif contre le virus de l'hépatite B (HBV). Une hépatite aiguë à l'ar-

rêt du traitement est à craindre chez les personnes présentant une infection HBV. Dans ce domaine également, l'absence d'élévation des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement dans l'étude du Ghana est encourageante.

– Si le concept est démontré, l'approche PrEP devra faire l'objet d'une évaluation de son rapport coût-efficacité, afin de définir ses modalités d'utilisation. Une équipe de San Francisco a présenté en *late breaker*⁷ les résultats de différentes simulations de coût-efficacité de PrEP, concluant d'une part que la prévention du

VIH est plus coût-efficace que le traitement, et d'autre part que cette stratégie sera abordable dans les régions où existe un engagement fort à l'utilisation thérapeutique des ARV. Les auteurs ont précisé que des analyses spécifiques devront être menées dans chaque contexte,

en confirmant que la nécessité ou non d'une surveillance biologique pendant le traitement aura des conséquences importantes sur le rapport coût-efficacité.

– Enfin, la « désinhibition sexuelle » pouvant résulter de l'intervention PrEP a fait – à juste titre – l'objet de nombreux débats. Clairement, l'augmentation de l'utilisation du préservatif rapportée dans l'essai ghanéen n'apporte aucun élément de réponse, puisque les participants étaient informés

que la molécule testée devait être considérée *a priori* comme inefficace, et que la moitié d'entre eux prenaient un placebo. Comme le montrent les 2 séroconversions dans le groupe TDF de cet essai, PrEP ne sera pas à 100% efficace et le niveau de désinhibition dépendra beaucoup du mode de présentation de cette stratégie par les programmes

BIEN QUE LES RÉSULTATS PRÉSENTÉS EN LATE BREAKER SOIENT ENCOURAGEANTS, AUCUNE CONCLUSION NE PEUT ÊTRE TIRÉE QUANT À L'EFFICACITÉ DU TÉNOFOVIR, EN RAISON D'UN MANQUE DE PUISSANCE STATISTIQUE

LA SÉLECTION DE SOUCHES RÉSISTANTES AU TÉNOFOVIR, EMPÊCHANT POTENTIELLEMENT L'UTILISATION DE CES MOLÉCULES POUR LE TRAITEMENT FUTUR DES PATIENTS CONTAMINÉS, EST UNE RÉELLE PRÉOCCUPATION

de prévention. Il n'existe pas de réponse claire à la question ultime : « Docteur, est-ce que ce médicament va me protéger du VIH ? ». La formulation et la compréhension ou appropriation de la réponse seront déterminantes. Dans son édition du 19 décembre 2005, le *Los Angeles Times* titrait : « *AIDS pill as party drug?* »⁸, illustrant bien les précautions qui devront être prises lors de l'introduction et la médiatisation de cette approche. En particulier, il conviendra d'insister sur le fait que cette stratégie ne peut être efficace que si le traitement est pris quotidiennement et au long cours, et non pour « couvrir » un rapport sexuel à risque planifié quelques heures plus tard. Les groupes de populations les plus à risque (définis localement) seront ciblés particulièrement.

La Conférence a souligné la nécessité de disposer de nouveaux moyens de prévention du VIH. Lors d'un débat et d'un vote d'opinion sur la stratégie PrEP, 60 % des délégués pensaient qu'elle sera plus efficace que les microbicides. Aux États-Unis, le premier pas a été franchi malgré l'absence de preuve d'efficacité : 7 % des participants à des « minority Gay Pride » dans 4 villes américaines ont rapporté avoir utilisé un ou des antirétroviraux pour prévenir l'acquisition du VIH, et un quart d'entre eux connaissaient PrEP⁹, illustrant l'inadéquation des outils actuels de prévention pour certains groupes de population et l'attente désemparée de nouvelles interventions.

1 - Mills E., « Tenofovir trials raise ethical issues », *HIV AIDS Policy Law Rev*, 2005, 10(2), 31-2

2 - Chua A. et al., « The tenofovir pre-exposure prophylaxis trial in Thailand : researchers should show more openness in their engagement with the community », *PLoS Med*, 2005, 2(10)

3 - Lange JM., « We must not let protestors derail trials of pre-exposure prophylaxis for HIV », *PLoS Med*, 2005, 2(9)

4 - Tsai C.C. et al., « Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine », *Science*, 1995, 270(5239), 1197-9

5 - Peterson L. et al., « Findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for prevention of HIV infection in women », *THLB0103*

6 - www.aidsmap.com

7 - Grant R. et al., « Cost-effectiveness analysis of HIV chemoprophylaxis », *THLB0102*

8 - « Les comprimés anti-VIH dans la panoplie des "pilules de fête" ? »

9 - Kellerman S. et al., « Knowledge and Use of Pre-Exposure Prophylaxis Among Attendees of Minority Gay Pride Events, 2004 », *IAS, Rio de Janeiro, 2005, WePe10.3P03*

INFECTION HSV-2 ET VIH : UN CERCLE VICIEUX

Nicolas Nagot

London School of Hygiene & Tropical Medicine (Londres)

L'infection à *Herpes simplex virus* type 2 (HSV-2), responsable de l'herpès génital, fait un retour remarqué dans la lutte contre le VIH.

Au début des années 1990, plusieurs équipes avaient observé que les patients séropositifs traités au long cours par l'aciclovir avaient une survie prolongée^{1,2}, sans pouvoir fournir d'explications puisque cette molécule n'est pas active pharmacologiquement contre le VIH. L'espoir suscité par ces études observationnelles a été largement tempéré par les essais cliniques randomisés qui ont suivis, montrant des résultats discordants en termes de survie chez les participants dont la majorité était en stade sida. Bien qu'une méta-analyse de ces essais ait conclu à un bénéfice très modéré de l'aciclovir³, cette approche a été totalement abandonnée lors de l'avènement de la trithérapie antirétrovirale. Cependant, les données épidémiologiques s'accumulaient, montrant que les personnes infectées par HSV-2 présentaient un risque environ trois fois plus élevé d'acquisition du VIH, après prise en compte des comportements sexuels dans l'analyse⁴. Parallèlement, des biologistes montraient que le VIH et le HSV-2 pouvaient cohabiter dans les mêmes cellules⁵, et que des protéines herpétiques étaient capables de renforcer la réplication du VIH⁶. A Seattle, le groupe de Larry Corey multipliait les études, montrant que les personnes coinfectées par HSV-2 et VIH avaient une charge virale plas-

matique VIH plus élevée que les personnes non infectées par l'herpès, qui diminuait pendant la prise d'aciclovir au sein d'une cohorte observationnelle⁷. Au niveau génital, les résultats de deux études africaines transversales montraient une corrélation entre la charge virale génitale des 2 virus lorsqu'ils étaient présents ensemble^{8,9}. Ces éléments ont été développés par Philippe Mayaud et Laurent Belec dans le numéro spécial que *Transcriptases* consacrait à la Conférence de Durban en 2000. Enfin, l'herpès génital est devenu de loin la première cause d'ulcération génitale dans la plupart des continents, et plus particulièrement en Afrique : 79 % des ulcérations génitales sont dues à HSV-2 au Rwanda¹⁰, et 60 % au Malawi¹¹.

STRATÉGIE DE PRÉVENTION

Ce faisceau d'arguments a relancé l'intérêt pour l'herpès génital comme stratégie éventuelle de prévention primaire (acquisition) ou secondaire (transmission) du VIH. De nombreux essais ont été initiés dans les trois dernières années (cf. tableau 1), avec une évaluation de l'impact du traitement sur l'acquisition, la transmission (acquisition du VIH chez le partenaire d'un(e) participant(e) coinfecté(e) recevant l'intervention), ou des essais explicatifs sur les charges virales génitales et plasma-

tiques du VIH, dont l'objectif commun est de prouver le concept d'interaction entre HSV-2 et réplication du VIH.

Dans le but d'approfondir la discussion et d'élargir le champ d'expertise dans le domaine, l'ANRS a organisé un symposium satellite à la conférence IAS de Toronto sur le thème : « *Nouvelles perspectives sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH : de la recherche à l'action dans les pays du Sud* », consacré à la circoncision masculine et au HSV-2¹². La première partie de ce séminaire avait pour but de présenter les résultats des premiers essais sur HSV-2 et VIH, financés par l'ANRS.

INTERACTION

L'étude ANRS 1285 s'est déroulée au Burkina Faso¹³. Elle comportait deux essais similaires randomisés contrôlés par placebo visant à évaluer l'impact d'un traitement suppressif de l'herpès génital par valaciclovir 1 g/j pendant 3 mois sur le portage génital et la charge virale VIH-1. L'essai ANRS 1285a a enrôlé 136 femmes coinfectées par HSV-2 et VIH-1 ne nécessitant pas d'ARV selon les critères de l'OMS. Les femmes du groupe valaciclovir présentaient une fréquence de détection plus faible du portage génital en VIH-1 (OR = 0,47 ; P=0,003), avec une quantité secrétée également diminuée de 0,41 log copies/mL (P=0,003). De plus, la charge virale plasmatique était réduite de 0,58 log copies/mL parmi les femmes traitées par valaciclovir. Comme attendu, le traitement a été efficace sur l'herpès

L'ESSAI 1285 A APPORTÉ LA PREUVE DE L'INTERACTION ENTRE HSV-2 ET VIH, OUVRANT UNE NOUVELLE VOIE DE CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION DU VIH

général avec une réduction substantielle du portage génital en HSV-2 et une réduction des ulcérations génitales (de 27,9 à 4,4 % ; P=0,002).

Globalement, le valaciclovir n'a pas entraîné de baisse significative de la réplication virale du VIH au niveau génital dans l'autre l'essai (1285b) ¹⁴. Une suppression permanente de la charge virale plasmatique en réponse aux ARV était obtenue chez 83 % des participantes. Un impact sur la réplication génitale du VIH-1 similaire à celui observé dans l'essai 1285a était constaté lorsque l'analyse était restreinte aux femmes qui présentaient un portage génital VIH-1 détectable dans la phase d'observation pré-randomisation, représentant le groupe ayant le plus de chances de bénéficier de l'inter-

vention (les autres n'ayant plus de VIH-1 détectable au niveau génital par l'action des ARV). Chez les femmes pour lesquelles persistait une charge virale plasmatique détectable, cette dernière

était réduite de 0,41 log copies/mL, cependant de façon non significative (IC_{95%} [-1,35 ; 0,53]). Cet essai a également montré pour la première fois que le valaciclovir permettait de réduire la fréquence et la quantité du portage génital HSV-2 chez les femmes sous ARV.

La seconde étude présentée lors de ce séminaire proposait une autre approche, centrée sur le traitement des ulcérations génitales (traitement épisodique). Cet essai s'est déroulé en Centrafrique et au Ghana et n'a pas montré d'impact du traitement par aciclovir 1,2 g/j pendant

5 jours sur le portage génital VIH-1 ou la charge virale plasmatique. Il a, en revanche, fourni des données essentielles sur l'intérêt de l'aciclovir dans le traitement syndromique

des ulcérations génitales en Afrique, avec une réduction significative du temps de cicatrisation des lésions. Il a également mis en lumière le point d'entrée que représentent les centres de traitement

des IST pour le dépistage, la prise en charge, et la prévention du VIH : près de 50 % des personnes consultant pour des ulcérations génitales étaient infectées par le VIH, à un stade avancé de la maladie.

L'essai 1285 a apporté la preuve de l'interaction entre HSV-2 et VIH, ouvrant une nouvelle voie de contrôle de la transmission du VIH. Si ces résultats sont encourageants, la traduction de l'impact virologique obtenu en terme de transmission reste inconnue, et seul l'essai en cours chez les couples sérodiscordants (« partners in prevention », tableau 1) fournira des éléments de réponse. De même, il est envisageable que la réduction soutenue de la charge virale plasmatique puisse entraîner un bénéfice individuel sur la maladie VIH, avec une décroissance plus faible des CD4. Des études complémentaires sont nécessaires pour répondre à ces questions.

Rupert Kaul a apporté de nouveaux arguments biologiques renforçant l'hypothèse d'une facilitation de l'acquisition du VIH ¹⁵ : dans leur cohorte de travailleuses du sexe à Nairobi, les femmes infectées

PLUSIEURS INDICATIONS DU TRAITEMENT DE L'HERPÈS GÉNITAL PEUVENT ÊTRE ENVISAGÉES, NOTAMMENT LORS DE L'INSTAURATION D'UNE TRITHÉRAPIE

Tableau 1. Essais en cours concernant l'impact d'un traitement suppressif (aciclovir 800 mg/j) ou épisodique (aciclovir 1 200 mg/j 5j) anti-herpétique sur la prévention ou la transmission du VIH

interventions	population d'étude	critère de jugement	sponsors
traitement suppressif			
réduire la susceptibilité au VIH-1			
Université de Washington, Seattle, USA	femmes africaines et hommes homosexuels (Amérique du Nord & latine) VIH négatifs, HSV-2 positifs	incidence du VIH	NIH, DAIDS
London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM)	travailleuses du sexe en Tanzanie	incidence VIH	Wellcome Trust
réduire l'infectiosité du VIH			
Université de Washington, Seattle, USA « Partners in Prevention »	couples sérodifférents (partenaire coinfected HIV/HSV-2 avec CD4 > 250/μL recevant l'intervention)	incidence du VIH chez les partenaires	Fondation Bill & Melinda Gates
réduire la charge virale génitale			
Reproductive Health & Research Unit (South Africa) & LSHTM	femmes coinfectedes VIH/HSV-2 avec CD4 > 300/μL, Afrique du Sud	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	Wellcome Trust
LSHTM	travailleuses du sexe en Tanzanie	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	Wellcome Trust
traitement épisodique			
CDC & LSHTM	hommes en Afrique du Sud	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	CDC
LSHTM & University of Chapell Hill (USA) & Lighthouse (Malawi)	hommes au Malawi non éligibles aux ARV	fréquence et quantité de charge virale VIH génitale	CDC

par HSV-2 sur un diagnostic sérologique présentait 10 fois plus de cellules dendritiques DC-SIGN positives, fortement impliquées dans le transport du VIH depuis les sites muqueux aux tissus lymphatiques.

QUELLES INDICATIONS ?

Le traitement suppressif par aciclovir ou valaciclovir (pro-drogue de l'aciclovir, permettant une seule prise par jour, mais d'un coût plus élevé) est remarquablement bien toléré, sans contrôle ou surveillance biologique nécessaire. Le coût du traitement suppressif est actuellement de 10 euros par mois au Burkina Faso. Toutefois, il serait susceptible de diminuer grâce à des actions de lobbying si des indications concernant la prise en charge des personnes infectées par le VIH, la prévention du VIH, et/ou la prise en charge des ulcérations génitales, devaient être promulguées.

Si les résultats des essais cliniques en cours confirment les résultats de l'essai du Burkina Faso, une stratégie de contrôle de l'infection HSV-2 par traitement suppressif permettrait à la fois de réduire la transmission du VIH (acquisition ou prévention secondaire), de ralentir la progression de la maladie VIH (et ainsi retarder le moment de la mise sous ARV), mais également de diminuer l'incidence des récurrences d'herpès génital, voire de sa transmission à des partenaires non infectés (démontrée chez les personnes non infectées par le VIH) **16**. Par ailleurs, un éventuel effet préventif sur d'autres virus de la même famille tel celui du zona ou le CMV devrait être recherché, bien que les doses d'aciclovir utilisées pour le traitement suppressif de l'herpès génital soient nettement inférieures à celles recommandées pour la prophylaxie secondaire du CMV.

La définition de la place du traitement suppressif de l'herpès génital chez les personnes traitées par ARV requiert des études complémentaires. Plusieurs indications peuvent être envisagées, notamment lors de l'instauration d'une trithérapie afin de retarder le moment de passage à une seconde ligne de traite-

ment. Dans l'attente des résultats des essais en cours, plusieurs modélisations ont été présentées à la Conférence, avec différents scénarios d'efficacité de la stratégie anti-herpétique sur la transmission du VIH. Une approche 'minimaliste' centrée sur les travailleuses du sexe et leurs clients permettrait de réduire l'incidence du VIH de 14 à 18 % **17**. Si un vaccin HSV-2 efficace était disponible, il pourrait entraîner une réduction de 18 à 25 % de l'incidence du VIH **18**.

La lutte contre le VIH est en passe de se doter d'un nouvel outil de prévention. Actuellement, la question n'est plus de savoir si cette stratégie sera efficace, mais de quantifier son efficacité afin de définir les interventions et d'identifier les groupes cibles. Le contrôle de l'herpès génital a fait l'objet de débats lors de 2 réunions d'experts de l'OMS pour la prévention liée aux IST (Genève, juillet 2006), et la prise en charge des personnes infectées par le VIH (Montreux, juin 2006). Des recommandations seront formulées, afin de sensibiliser les pays à ressources limitées (et par extension les populations) à l'herpès génital, et se préparer à intégrer ces interventions dans leurs programmes de lutte contre le VIH.

1 - Stein D.S. et al., « The effect of the interaction of acyclovir with zidovudine on progression to AIDS and survival. Analysis of data in the Multicenter AIDS Cohort Study », *Ann Intern Med*, 1994, 121(2), 100-8

2 - Polis M.A. et al., « Increased survival of a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis who received sodium phosphonoformate (foscarnet) », *Am J Med*, 1993, 94(2), 175-80

3 - Ioannidis J.P. et al., « Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data », *J Infect Dis* 1998, 178(2), 349-59

4 - Freeman E.E. et al., « Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies », *Aids*, 2006, 20(1), 73-83

5 - Heng M.C. et al., « Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1 », *Lancet*, 1994, 343(8892), 255-8

6 - Mosca J.D. et al., « Activation of human immunodeficiency virus by herpesvirus infection: identification of a region within the long terminal repeat that responds to a trans-acting factor encoded by herpes simplex virus 1 », *PNAS*, 1987, 84(21), 7408-12

7 - Schacker T. et al., « Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression », *J Infect Dis*, 2002, 186(12), 1718-25

8 - McClelland R.S. et al., « Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1 », *Aids*, 2002, 16(18), 2425-30

9 - Mbopi-Keou F.X. et al., « Interactions between herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women: opportunities for intervention », *J Infect Dis*, 2000, 182(4), 1090-6

10 - Homawoo B. et al., « HSV-2 HIV co-infection within HIV discordant couples in Kigali », *TUPE0284*

11 - Phiris B. et al., « Aetiological pattern of genital ulcer disease (GUD) in Malawi and associations between herpes simplex virus (HSV) and HIV-1: time for addition of episodic treatment for genital herpes? », *TUPE0407*

12 - ANRS, Satellite « New perspectives in HIV prevention: From research to action in developing countries », *TUSA22*

13 - Mayaud P. et al., « Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) suppressive therapy to reduce genital and plasma HIV-1 RNA: overview of ANRS 1285 trials, potential mechanisms and future interventions », *TUAC0501*

14 - Nagot N. et al., « Impact of valaciclovir on genital and plasma HIV-1 RNA: a randomised controlled trial among women taking HAART (ANRS 1285b) », *TUPE0402*

15 - Rebbapragada A. et al., « Potential mucosal immune mechanisms for increased HIV susceptibility in women infected by Herpes simplex type 2 », *WEAA0304*

16 - Corey L. et al., « Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes », *NEJM*, 2004, 350(1), 11-20

17 - Freeman E. et al., « Four cities modelling: population-level effect of HSV-2 therapy on HIV incidence in sub-Saharan Africa », *TUPE0403*

18 - Freeman E.E. et al., « Four cities modelling: #5 simulated effect of HSV-2 prophylactic vaccines on population-level HIV incidence in sub-Saharan Africa », *TUPE0414*

THÉRAPEUTIQUE CLINIQUE

Monothérapies, multithérapies
et nouvelles molécules antirétrovirales
Jacques Reynes

Est-il vraiment prudent d'interrompre
le traitement antirétroviral ?
Jean-Michel Molina

Monitoring des traitements dans les pays
à ressources limitées
Gilles Raguin

Accès aux antirétroviraux au Sud et évaluation
de la charge virale : un exemple tanzanien
Dominique Costagliola

Enfants : quelques progrès
Christian Courpotin

Faim de sécurité alimentaire
Catherine Desmoulins

VIH et vieillissement :
un train en cache désormais un autre
Loïc Desquilbet

Soins palliatifs et qualité de vie des patients VIH
Christian Mouala

Coinfection avec les hépatites B et C
Dominique Salmon-Céron

MONOTHÉRAPIES, MULTITHÉRAPIES ET NOUVELLES MOLÉCULES ANTIRÉTROVIRALES

Jacques Reynes
Service des maladies infectieuses
et tropicales
UMR145
CHU (Montpellier)

A Toronto, une session de *late breaker* a présenté les résultats d'essais cliniques de monothérapies, de multithérapies, et de molécules orientées sur de nouvelles cibles.

Les grands congrès internationaux sont l'occasion de la première présentation de résultats d'essais mis en place pour répondre à de nouvelles questions sur l'usage optimal des antirétroviraux déjà disponibles, ou sur l'avenir de nouvelles molécules. Pour Toronto, la quasi-totalité des actualités thérapeutiques aura été présentée lors d'une longue session de *late breakers*. Nous rapportons ici les essais randomisés concernant le Kaletra® en monothérapie, les multithérapies de première ligne, et les molécules orientées sur de nouvelles cibles (intégrase, CCR5, attachement au CD4).

MONOTHÉRAPIE

La monothérapie par lopinavir/ritonavir (LPV/r ; Kaletra®) a été l'objet de quatre études randomisées : un essai en traitement de première ligne en comparaison avec une trithérapie (essai Monark) et trois essais en maintenance-simplification chez des patients contrôlés virologiquement sous trithérapie.

Essai Monark

Les résultats à 48 semaines de l'essai Monark ont été présentés par Jean-François Delfraissy¹. Cet essai a comparé, chez des patients naïfs ayant une

charge virale inférieure à 100 000 copies/mL et des CD4 supérieurs à 100/mm³, une monothérapie par Kaletra® (400/100 mg 2 fois par jour) à une trithérapie par combivir + Kaletra®. Dans cet essai en ouvert, 136 patients ont été randomisés, 83 dans le bras Kaletra®, et 53 dans le bras ZDV/3TC + LPV/r. Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients présentant une charge virale indétectable à moins 400 copies/mL à S24, et à moins de 50 copies/mL à S48. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires : médiane de charge virale à 4,5 log *versus* 4,3 log ; et médiane des lymphocytes CD4 de 235/mm³ *versus* 224/mm³. Les résultats sur le critère principal en intention de traiter (ITT) et sous traitement sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

A S48, 2 sur 83 des patients du bras monothérapie avaient développé des mutations de résistance sur la protéase, contre 1 sur 53 avec une mutation M184V dans le bras combivir.

Essai M03-613

Les résultats à 96 semaines de l'essai M03-613 ont été présentés par W. Cameron². Cette étude randomisée

(2:1) évaluait une monothérapie d'entretien par LPV/r après un contrôle virologique obtenu entre M3 et M11 sous ZDV/3TC + LPV/r avec pour bras de comparaison l'association ZDV/3TC + efavirenz (EFV). Le critère principal de l'étude était l'obtention et le maintien d'une indétectabilité à moins de 50 copies/mL à S96. Parmi les 104 patients recevant un traitement d'induction par ZDV/3TC + LPV/r, 92 (88 %) ont pu débiter le traitement d'entretien par LPV/r.

Les patients ayant présenté un rebond viral (50-500 copies/mL) étaient plus nombreux dans le bras LPV/r en monothérapie ; mais ces patients ont générale-

ment présenté à nouveau une indétectabilité à moins de 50 copies/mL en poursuivant leur monothérapie LPV/r (11/12) ou avec la réintroduction des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (2/4).

Parmi les 92 patients ayant reçu une monothérapie par LPV/r, 9 (10 %) ont eu un rebond de charge virale supérieur à 500 copies/mL après avoir été inférieure à 400 copies/mL. Sur les 8 génotypes réalisables, 2 comportaient une sélection de mutations de résistance aux anti-protéases (IP). Dans le bras avec EFV, des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

**LES ESSAIS
DE MONOTHÉRAPIE
LOPINAVIR/RITONAVIR
MONTRENT UNE BONNE
EFFICACITÉ VIROLOGIQUE**

inverse (INNTI) ont été détectées chez un des 5 patients en échec de traitement par EFV.

Essai OK04

J. Arribas³ a présenté les résultats de l'essai OK04 qui comparait deux stratégies : monothérapie d'entretien par LPV/r après obtention d'un succès virologique prolongé (CV < 50 copies/mL depuis plus de 6 mois) sous LPV/r + 2 INTI, *versus* poursuite de la trithérapie initiale par LPV/r + 2 INTI. Dans cet essai, en ouvert, de non-infériorité (limite supérieure de l'IC_{95%} entre les deux bras : 12 %), 198 patients ont été randomisés : 100 dans le bras monothérapie d'entretien, 98 dans le bras poursuite de la trithérapie initiale. Le critère de jugement principal était l'absence d'échec à S48 ; l'échec étant défini comme l'existence de 2 CV supérieures à 500 copies/mL (sans renégativation de la charge virale après réinduction avec 2 INTI dans le bras monothérapie) ou une modification de traitement alloué pour autre chose qu'une réinduction, ou arrêt de traitement, ou perdu de vue.

Sur ce critère de jugement, les auteurs concluent à la non-infériorité de la sim-

plification par monothérapie LPV/r (94 *versus* 90 % sans échec). Les 4 patients ayant présenté un rebond virologique confirmé sous monothérapie ont bénéficié d'une réinduction et sont redevenus indétectables à moins de 50 copies/mL. Les génotypes réalisés sur les CV > 500 copies/mL ont révélé des mutations primaires aux IP sur des 2 des 11 génotypes du bras monothérapie et 1 des 4 génotypes du bras trithérapie poursuivie.

Essai KalMo

L'analyse intermédiaire à 48 semaines de l'étude KalMo, réalisée au Brésil sur un effectif plus réduit de 60 patients, donne des résultats similaires aux deux autres études de simplification⁴. La randomisation intervenait après au moins six mois d'indétectabilité sous trithérapie avec passage à la monothérapie ou maintien de la trithérapie en cours. En intention de traiter, 26 sur 30 (86,7 %) des sujets du bras monothérapie et 25 sur 30 (83,3 %) des sujets du groupe contrôle avait une charge virale inférieure à 80 copies/mL. Un seul échec virologique (CV > 1 000 copies/mL) a été constaté dans chaque bras avec nouvelle obtention d'indétectabilité pour le patient en monothé-

rapie après intensification avec TDF + 3TC. Les conclusions de ces différentes études de monothérapie conduites avec le Kaletra® ancienne formulation, sont que :
 – l'efficacité virologique est bonne ;
 – les patients sous monothérapie présentent assez fréquemment des épisodes de CV entre 50 et 500 copies/mL ;
 – l'émergence de mutations de résistance est rare mais possible ;
 – l'identification de sous-groupes de patients pouvant bénéficier de cette option sans risque supplémentaire d'échec virologique est nécessaire – car on ne peut recommander, en l'état actuel, cette option à tous les patients.

MULTITHÉRAPIES DE PREMIÈRE LIGNE

Le contenu des associations antirétrovirales chez les patients naïfs reste l'objet de discussions. Deux grands essais apportent des informations complémentaires sur l'efavirenz (EFZ) et sur les inhibiteurs de protéase boostés.

ACTG 5142

L'étude ACTG 5142⁵ compare pour la première fois en première ligne EFV et LPV/r, en association à deux INTI, et dans un troisième bras, associe EFV et LPV/r.

Tableau 1. Essai Monark, résultats à 48 semaines

analyse en ITT, données manquantes = échec	LPV/r	LPV/r + ZDV/3TC	P
(1) CV < 400 c/mL à S24	65/82 (79 %)	41/53 (77 %)	0,83
(2) CV < 50 c/mL à S48	58/82 (71 %)	40/53 (75 %)	0,69
critère principal : (1) et (2)	53/81 (65 %)	40/53 (75 %)	0,25

Tableau 2. Essai Monark, résultats à 48 semaines

analyse sous traitement (CV disponible)	LPV/r	LPV/r + ZDV/3TC	P
(1) CV < 400 c/mL à S24	65/73 (89 %)	41/42 (98 %)	0,15
(2) CV < 50 c/mL à S48	56/67 (84 %)	40/41 (98 %)	0,03
critère principal : (1) et (2)	53/66 (80 %)	40/41 (98 %)	0,02

Tableau 3. Essai MO-613, résultats à 96 semaines

	bras ZDV/3TC + LPV/r puis LPV/r	bras ZDV/3TC + EFV	P
< 50 copies/mL à S96 (ITT)	50 %	61 %	0,23
< 50 copies/mL entre S24 et S96	62 %	90 %	< 0,001
< 500 copies/mL entre S24 et S96	84 %	95 %	0,10

Tableau 4. Essai ACTG 5142, résultats à 96 semaines (ITT)

	2 INTI + LPV/r n = 253	2 INTI + EFV n = 250	LPV/r + EFV n = 250
absence d'échec virologique	67 %	76 %	73 %
absence d'arrêt pour échec virologique ou toxicité	54 %	60 %	61 %
CV < 50 copies/mL	77 %	89 %	83 %
gain médian en CD4 / mm ³	+ 285	+ 241	+ 268
perturbations biologiques de grade 3 ou 4	33 %	32 %	45 %

Tableau 5. Essai ACTG 5211, résultats à 24 semaines

Vicriviroc	5 mg	10 mg	15 mg	placebo
nombre de patients	30	30	30	28
évolution moyenne de CV à J14	- 0,87 log	- 1,15 log	- 0,92 log	+ 0,06 log
évolution moyenne de CV à S24	- 1,51 log	- 1,86 log	- 1,68 log	- 0,29 log
évolution moyenne de CD4 à S24	+ 84 / mm ³	+ 142 / mm ³	+ 142 / mm ³	- 9 / mm ³
changement de corécepteur (passage de R5 à R5/X4 ou X4)	8 (27 %)	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (4 %)

Tableau 6. Essai TNX-355, résultats à 48 semaines

traitement	TNX-355 15 mg/kg + traitement optimisé	TNX-355 10 mg/kg + traitement optimisé	placebo + traitement optimisé
nombre de patients	28	27	27
réduction moyenne de CV	- 0,71 log	- 0,96 log	- 0,14 log
nombre de réduction de CV > ou = 0,5 log	11 (39 %)	12 (44 %)	3 (11 %)
variation de CD4	+ 51 / mm ³	+ 48 / mm ³	+ 1 / mm ³

Cet essai en ouvert a inclus 753 patients naïfs d'antirétroviraux (médiane des CD4 à l'inclusion: 182/mm³; 51 % des patients avaient une CV > 100 000 copies/mL) qui vont être suivis sur une durée médiane de 112 semaines. Pour les INTI, les patients recevaient tous du 3TC et, au choix de l'investigateur, pour 42 % ZDV, 24 % d4T XR, et 34 % TDF.

Les objectifs principaux étaient de comparer bras par bras, premièrement le délai de l'échec virologique (soit précoce: - de 1 log de réduction de charge virale ou rebond avant S32, soit tardif: impossibilité de descendre en dessous de 200 copies/mL ou rebond après S32) et deuxièmement le délai d'arrêt du traitement alloué, soit pour échec virologique, soit pour toxicité.

**LES PREMIERS
REPRÉSENTANTS
DES NOUVELLES CLASSES
D'ANTIRÉTROVIRAUX,
ANTI-CCR5, ANTI-INTÉGRASES
ET INHIBITEURS
D'ATTACHEMENT, GÉNÈRENT
BEAUCOUP D'ATTENTES**

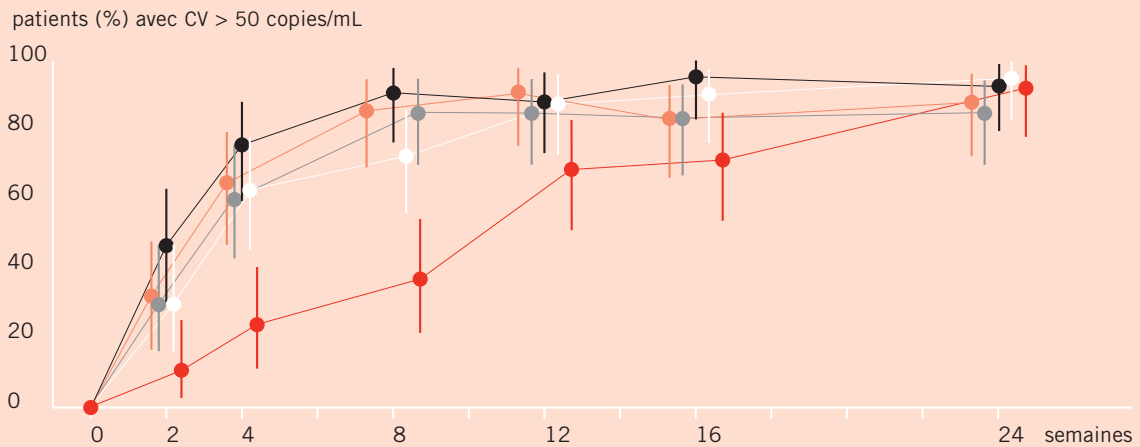
Les résultats à 96 semaines en ITT (tableau 4) révèlent une tendance à plus d'échecs virologiques dans le bras LPV/r comparativement au bras EFV. Le bras LPV/r + EFV donne des résultats d'efficacité similaires aux deux autres bras. Au plan des événements indésirables, le pourcentage élevé d'anomalies biologiques dans le bras LPV/r + EFV est lié principalement à des élévations de triglycérides et de cholestérol-LDL. Les analyses préliminaires de résistance tendent à retrouver plus de résistances aux INNTI dans le bras LPV/r + EFV comparé au bras EFV. Les mutations de résistance à deux classes (M184I/V + K103N) sont plus fréquentes dans le

bras EFV. Les mutations majeures sur la protéase sont très rares dans tous les bras.

Klean

Les résultats à 48 semaines de l'étude Klean⁶ ont été présentés à Toronto en même temps que leur publication dans le numéro spécial que *Lancet* consacrait au VIH. Cet essai comparait, pour la première fois, FPV/r et LPV/r chez 878 patients naïfs, sans limitation de CD4 (17 % avaient un taux de CD4 < 50/mm³) qui allaient recevoir par ailleurs comme INTI ABC et 3TC. A 48 semaines, la non-infériorité était démontrée sur le pourcentage de patients ayant une CV < 400 copies/mL (73 % *versus* 71 %) et sur le taux d'arrêt dû un événement indésirable (12 % *versus* 10 %). Les taux d'indéteçtabilité à 50 copies étaient également similaires (67 %). Le profil de tolérance lipidique est similaire dans les 2 bras de

Figure 1. Essai Merck 004 (MK-0518), % de patients avec charge virale < 50 copies/mL



● MK-0518 100 mg	39	39	39	39	39	39
● MK-0518 200 mg	40	40	40	40	40	40
● MK-0518 400 mg	41	41	41	41	41	41
● MK-0518 600 mg	40	40	40	40	40	40
● Efavirenz	38	38	38	38	38	37

traitement. Aucun patient n'a eu de virus devenant résistant à l'inhibiteur de protéase.

ANTI-INTÉGRASE ET INHIBITEURS D'ENTRÉE

Les premiers représentants de nouvelles classes d'antirétroviraux (MK-0518 pour les anti-intégrases; vicriviroc et maraviroc pour les anti-CCR5; et TNX-355 pour les inhibiteurs d'attachement) génèrent beaucoup d'attente. De nouvelles données sur leur efficacité dans la durée et leur tolérance ont été exposées.

Inhibiteur d'intégrase MK-0518

Les premiers résultats à 24 semaines de l'essai de phase II Merck 004 évaluant l'inhibiteur d'intégrase MK-0518 ont été présentés par M. Markowitz ⁷. Il s'agit de la première évaluation comparative chez des sujets naïfs (CV > 5 000 copies/mL et CD4 > 100/mm³) de 4 doses de l'anti-intégrase comparé à l'EFV, chacune de ces molécules étant associée au TDF et 3TC. Dans cet essai randomisé à 5 bras

en double aveugle, 197 patients ont été traités (38 à 41 patients par bras); 36 patients avaient été préalablement inclus dans une phase de 10 jours de monothérapie ⁸.

Les effets indésirables ont été similaires dans chaque groupe avec un seul arrêt dû à une anomalie biologique (élévation des transaminases) dans le groupe MK-0518 600 mg. Le pourcentage de sujets avec une CV < 50 copies/mL se situe entre 85 % et 95 % à l'issue des 24 semaines, et le gain de CD4 se situe entre 100 et 150 cellules/mm³. Une plus grande rapidité d'action des trithérapies contenant le MK-0518 est identifiée par les résultats des CV à S4 et S8, qui montrent un pourcentage significativement plus élevé de sujets indétectables dans les groupes traités par inhibiteur de l'intégrase, comparés au groupe EFV.

Si les résultats sont impressionnants (figure 1), un recul plus important est nécessaire notamment sur l'émergence de résistances et la tolérance au long cours.

Vicriviroc

Le vicriviroc, antagoniste du CCR5 a été évalué chez des patients prétraités avec un virus à tropisme CCR5 (R5) et une CV > 5 000 sous une association comportant du ritonavir, dans l'étude ACTG 5211 ⁹. Cet essai de phase II, randomisé en double aveugle, comportait 4 bras (vicriviroc 5 mg, 10 mg, 15 mg par jour et placebo) avec une phase initiale de 14 jours d'ajout au traitement en cours et au-delà jusqu'à S48 avec traitement optimisé.

Les résultats présentés dans le tableau 5 indiquent un effet significatif du vicriviroc sur la charge virale quelle que soit la dose. Cependant, la posologie la plus faible est à l'origine d'une élévation plus faible des CD4 et d'un changement de co-récepteur fréquent. Si les effets indésirables de grade 4 étaient similaires dans les groupes, 2 maladies de Hodgkin, 2 lymphomes non hodgkiniens et un adénocarcinome gastrique ont été observés chez les patients sous vicriviroc, avec un lien de causalité incertain.

Maraviroc

Les effets du maraviroc, antagoniste du CCR5, en addition à un traitement optimisé ont été évalués chez des patients infectés par une souche VIH-1 à tropisme dual-mixte ¹⁰. Cet essai de phase IIb (Pfizer A 400 1029) conduit sur 48 semaines, en double aveugle contre placebo, comportait après randomisation 3 bras: traitement optimisé + maraviroc (150 mg BID); traitement optimisé + maraviroc (150 mg QD); traitement optimisé + placebo.

Les patients étaient prétraités et/ou avec des résistances multiples, avaient au moins un antirétroviral actif dans le traitement optimisé, mais se situaient à un stade évolué (médiane CD4 < 50/mm³ et CV moyenne > 5 log/mL dans chaque groupe de traitement).

Si l'on considère l'efficacité à 24 semaines pour les 167 patients évalués avec une souche initiale duale/mixte, la diminution moyenne de charge virale était similaire dans les 3 bras (-1,20; -0,80; -0,97 log). L'évolution moyenne des CD4 semblait meilleure dans les bras maraviroc (+ 62 et + 60 CD4/mm³ versus + 36). La tolérance était similaire dans les 3 bras. Plus qu'un effet bénéfique inattendu sur les CD4, cet essai a pour intérêt de ne pas retrouver d'effet délétère dans une population de patients porteurs de souches non sensibles.

TNX-355

Le TNX-355 est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe au domaine 2 du récepteur CD4, bloquant ainsi l'attachement de la gp120 au CD4 et, par voie de conséquence, l'entrée du VIH.

Les résultats à 48 semaines d'un essai de phase II randomisé en double aveugle chez des patients prétraités ont été présentés (tableau 6) ¹¹.

Administré par voie intraveineuse, à raison de 10 mg/kg/semaine pendant 9 semaines puis toutes les 2 semaines, ou à raison de 15 mg/kg toutes les 2 semaines, le TNX-355 amène une réduction complémentaire de charge virale significative par rapport au traitement optimisé seul ainsi qu'un gain en CD4. Cependant, les bénéfices semblent modérés.

1 - Delfraissy J.F. et al., « MONARK Trial (MONotherapy AntiRetroviral Kaletra): 48-Week analysis of lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy compared to LPV/r + zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) in antiretroviral-naïve patients », THLB0202

2 - Cameron W. et al., « A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naïve subjects using lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz (EFV) 3-drug regimen (Study M03-613) », THLB0201

3 - Arribas J. et al., « Lopinavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: forty eight week results of a randomized, controlled, open label, clinical trial (OK04 Study) », THLB0203

4 - Nunes E.P. et al., « 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on haart – the KaiMo study », TUAB0103

5 - Riddler S.A. et al., « A prospective, randomized, phase III trial of NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection – ACTG 5142 », THLB0204

6 - Eron J et al., « The KLEAN Study: fosamprenavir + ritonavir (FPV/r) versus lopinavir/ritonavir (LPV/r) in antiretroviral-naïve (ART-Naïve) HIV-1 infected adults over 48 weeks », THLB0205
Eron J. et al., Lancet, 2006

7 - Markowitz M. et al., « Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients », THLB0214

8 - Morales-Ramirez et al. EACS 2005

9 - Gulick R. et al., « ACTG 5211: phase II study of the safety and efficacy of vicriviroc in HIV-infected treatment-experienced subjects », THLB0217

10 - Mayer H. et al., « Safety and efficacy of Maraviroc (MVC), a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial », THLB0215

11 - Norris D. et al., « TNX-355, in combination with optimized background regimen (OBR), achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 Weeks », THLB0218

EST-IL VRAIMENT PRUDENT D'INTERROMPRE LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

Jean-Michel Molina

Service des Maladies Infectieuses
et Tropicales

Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7
(Paris)

Une session orale et plusieurs posters ont été consacrés aux essais d'interruption de traitement chez les patients à la phase chronique de l'infection par le VIH et bien contrôlés par un traitement antirétroviral efficace.

Les résultats des principaux essais d'interruption présentés à la CROI 2006 ont été détaillés et discutés afin de peser les avantages et les inconvénients de cette stratégie de traitement.

L'essai **Dart**¹ a évalué une stratégie de traitement intermittent en Ouganda et au Zimbabwe, avec pour objectifs de réduire la toxicité et le coût des traitements et d'améliorer leur observance.

813 patients ayant initié leur première trithérapie alors que leur taux de CD4 était < 200 ont participé à cet essai lorsque les taux de CD4 étaient > 300. Ces patients recevant une trithérapie comprenant zidovudine, lamivudine plus ténofovir, abacavir ou névirapine, ont été randomisés entre un bras de traitement continu (n = 405) et un bras de traitement à interruptions fixes (cycles de 12 semaines avec traitement puis sans traitement). Au moment de la randomisation, l'âge médian était de 37 ans, le taux de CD4 était de 358 avec un nadir à 132.

L'essai a été interrompu prématurément par le DSMB en mars 2006 après un suivi médian de 51 semaines et tous les patients ont repris un traitement continu. Neuf patients sont décédés (1 %), dont quatre dans le bras continu et cinq dans

le bras intermittent. Le taux d'incidence d'un événement OMS de grade 4 ou d'un décès était significativement plus élevé dans le bras intermittent (8,2 pour 100 patient-années; 31 patients) que dans le bras continu (3,2 pour 100 patient-années; 12 patients) avec un risque ratio de 2,6 (P < 0,003). Les événements OMS de grade 4 les plus fréquents ont été des candidoses œsophagiennes (21 cas), des tuberculoses extra-pulmonaires (5 cas), et des cryptococcoses (4 cas). Le taux d'incidence des effets indésirables de grade 4 liés au traitement a été cependant plus élevé dans le bras continu (7,3 *versus* 5,9 pour 100 patient-années) mais de manière non significative (P = 0,56). En revanche, les changements de traitements pour effets indésirables ont été plus fréquents dans le bras continu (3,1 *versus* 0,5 pour 100 patient-années, P = 0,02).

Au total, même si cette stratégie a permis de réduire les effets indésirables du traitement, elle s'est accompagnée d'une augmentation de 2,6 fois du risque de progression de la maladie et ne saurait donc être recommandée en Afrique.

LE RISQUE DE PROGRESSION EST PLUS QUE DOUBLÉ EN CAS D'INTERRUPTION DANS L'ESSAI DART

PLUS DE MUTATIONS DE RÉSISTANCE

Dans l'essai Italien **ISS Part**², 273 patients ont été randomisés entre un bras de traitement continu (n = 137) et un bras de traitement intermittent (n = 136) comprenant 5 interruptions fixes de durée croissante (1, 1, 2, 2 et 3 mois), encadrées chacune d'une période

de 3 mois de traitement. Le critère de jugement principal était immunologique : proportion de patients ayant > 500 CD4 après 24 mois de suivi.

Dans l'analyse per-protocole, une proportion significativement plus élevée de patients du bras continu (86,5 % *versus* 69,1 %) avait > 500 CD4 à la fin de l'essai (P = 0,008). Le pourcentage de patients ayant un échec virologique était similaire dans les deux bras (24 % dans le bras continu et 26 % dans le bras intermittent). Cependant, 28 % des patients du bras intermittent ont présenté des mutations de résistance, avec un risque cumulé de 30 % à 2 ans. Une analyse multivariée a permis d'identifier deux facteurs prédictifs de l'émergence de mutations de résistance : la présence de mutations archivées dans l'ADN à l'inclusion et l'utilisation d'inhibiteurs de protéase non boostés par le ritonavir.

Au total, la stratégie d'interruption de traitement de l'essai ISS PART n'a pas permis de maintenir une proportion de patients à plus de 500 CD4 équivalente à celle du bras de traitement continu, et s'est accompagnée d'une fréquence élevée de détection de mutations de résistance.

L'autre essai italien **Basta**³ avait pour objectif de comparer un traitement continu à un traitement intermittent guidé par les CD4, sur des critères immunologiques.

Dans cet essai randomisé, 114 patients ont été inclus (76 dans le bras intermittent et 38 dans le bras continu). Le traitement était interrompu lorsque les CD4

étaient > 800 et repris lorsqu'ils étaient < 400. Les patients du groupe interruption sont restés sans traitement pendant 70 % du temps de l'essai. La proportion de patients du groupe interruption maintenant des CD4 > 400 a été plus faible que dans le groupe de traitement continu mais de façon non significative. Cependant, la majorité des patients du groupe interruption a présenté une réponse virologique satisfaisante lors de la reprise de la trithérapie avec une charge virale plasmatique < 400 copies/mL.

Des échecs virologiques avec émergence de mutations de résistance ont été observés chez 4 patients du groupe intermittent (5,2 %) et 1 du groupe continu (2,6 %). Une progression clinique ou un décès ont été observés chez 9 patients du bras continu, et 2 patients du bras intermittent. En conclusion, cette stratégie guidée par les CD4, évaluée sur un petit nombre de patients, est apparue assez comparable à celle d'un traitement continu, sans augmentation évidente de risque de progression clinique.

PROGRESSION CLINIQUE : PLUS DE RISQUES

L'essai **Smart**⁴, qui a inclus 5 472 patients dont 73 % étaient originaires d'Europe et d'Amérique du Nord, a démontré un risque relatif multiplié par 2,6 de progression clinique et de décès (POD) dans le bras de traitement intermittent guidé par les CD4 (avec un seuil à 250 pour l'arrêt et la reprise du traitement) par rapport au bras de traitement continu. Le risque absolu de POD était de 1,3 pour 100 patient-années dans le bras de traitement continu et de 3,3 pour 100 patient-années dans le bras intermittent. Afin de mieux comprendre cette augmentation du risque de progression, les taux d'événements POD (n = 164) ont été calculés à partir du dernier taux de CD4 et de charge virale précédant l'événement dans les deux bras. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer si un ajustement sur les niveaux de CD4 et de charge virale permettait d'expliquer la différence observée entre les bras.

Le taux médian de CD4 avant un événement POD était de 343 dans le bras intermittent et de 540 dans le bras continu. Le risque de POD était plus élevé dans les deux bras pour les strates de CD4 les plus basses (12,4 et 4 pour 100 patient-années si CD4 < 250 ou entre 250 et 350) et de charge virale les plus élevées, mais restait toujours plus élevé dans le bras intermittent lorsque les CD4 étaient > 350 (2,6 *versus* 1,1 pour 100 patients-années dans le bras continu) et la charge virale < 3,5 log copies/mL. Le risque relatif de POD (intermittent/continu) était réduit de 2,5 (P < 0,001) à 1,4 (P = 0,12) après ajustement sur le dernier taux de CD4 et de charge virale.

En conclusion, les différences en termes de CD4 et de charge virale entre les bras permettent d'expliquer une bonne partie des différences du risque de POD. Il persiste cependant, même après ajustement sur ces deux paramètres, un risque plus élevé de progression clinique dans le bras intermittent.

A partir des résultats de Smart, une analyse⁵ a été réalisée afin de vérifier si l'augmentation du risque de progression clinique et décès (POD) dans le bras de traitement intermittent était la même dans tous les sous-groupes définis sur les caractéristiques initiales des patients. Parmi les 5 472 patients inclus dans l'essai Smart, 95 % étaient déjà sous traitement à l'inclusion, leur âge médian était de 44 ans, 27 % étaient des femmes et 30 % des Noirs. La médiane des CD4 à l'inclusion était de 598 avec un nadir médian à 251. 71 % des patients avaient une charge virale plasmatique < 400 copies/mL, et 24 % un sida. 2,3 % étaient coinfectés par l'hépatite B et 15,1 % par l'hépatite C.

Globalement, le risque relatif (intermittent *versus* continu) de POD était de 2,6 (P < 0,0001). Ce même risque relatif était retrouvé dans tous les sous-groupes étudiés : âge, sexe, facteur de risque de VIH, sida ou non, nadir de CD4, CD4 à l'inclusion, avec ou sans traitement à l'inclusion, durée de traitement antérieure, type de traitement antérieur, muta-

tions de résistance, coinfection par les virus des hépatites.

Cependant, ce risque relatif variait avec la race (3,6 pour les Noirs *versus* 2,0) et la charge virale à l'inclusion (3,8 si < 400 copies/mL *versus* 1,1 si > 400 copies/mL). En conclusion, l'augmentation du risque relatif de POD dans le bras intermittent a été retrouvée dans tous les sous-groupes étudiés. Même les patients ayant une charge virale < 400 copies/mL et un taux élevé de CD4 à l'inclusion ont un risque absolu plus élevé de POD dans le bras intermittent, car ce sous-groupe présente un faible taux d'événements dans le bras continu (3,2 *versus* 0,8 pour 100 patients années).

En conclusion, il n'a pas été possible dans l'essai Smart d'identifier un sous-groupe de patients du bras intermittent dans lequel le risque relatif de progression clinique ou de décès ait été réduit.

FACTEURS PRÉDICTIFS DE CHUTE DES CD4

Toujours dans Smart, les investigateurs ont analysé⁶ les facteurs prédictifs de chute des CD4 après l'interruption du traitement. Dans ce bras, les patients interrompaient le traitement à l'entrée dans l'essai, et le reprenaient lorsque les CD4 diminuaient en dessous de 250. Les CD4 étaient mesurés 1, 2, 4, 6, 8, 10 et 12 mois après l'interruption du traitement et tous les 4 mois ensuite.

1 938 patients ont été inclus dans cette analyse limitée aux patients déjà sous traitement au moment de la randomisation et qui ont interrompu leur traitement à l'entrée dans l'essai. L'âge moyen était de 47 ans, il y avait 24 % de femmes, 28 % de Noirs et 26 % avaient déjà présenté un sida. Les CD4 à l'entrée étaient à 636, avec un nadir à 234. 82 % des patients avaient une charge virale < 400 copies/mL à l'entrée. 578 patients sont restés sans traitement pendant plus de 12 mois. La médiane de baisse des CD4 a été de 127 le premier mois, 188 le deuxième mois, et de 12 CD4 par mois du deuxième au douzième mois. En analyse multivariée, une baisse rapide des CD4 le premier mois était

associée à un taux élevé de CD4 à l'entrée (baisse de 19 CD4 pour chaque strate de 100 CD4), un nadir de CD4 bas (baisse de 21 CD4 pour chaque strate de 100 CD4), une charge virale plasmatique <400 copies/mL (baisse de 31 CD4), et un diagnostic de sida à l'entrée (baisse de 28 CD4). L'âge, le sexe, la race, le pic de charge virale, et la durée de trithérapie n'étaient pas associés à une baisse plus rapide des CD4.

En conclusion, la baisse des CD4 est la plus forte au cours des deux premiers mois suivant l'interruption du traitement et est associée à des taux élevés de CD4 à l'entrée, un nadir bas, une charge virale <400 copies/mL et un diagnostic de sida.

QUALITÉ DE VIE : PAS DE BÉNÉFICES

Une dernière sous-étude de Smart⁷ s'est intéressée à la qualité de vie, en posant comme hypothèse initiale que le bras de traitement intermittent s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie via la réduction de la durée d'exposition au traitement.

Cette sous-étude a été réalisée dans les 64 sites de Smart aux États-Unis. L'état de santé était mesuré par une échelle visuelle analogique et un questionnaire SF-12 (8 dimensions) avec une évaluation de la santé mentale (MCS) et physique (PCS). Les mesures ont été effectuées dans les deux bras de l'essai à l'entrée, aux mois 4, 8 et 12, et ensuite chaque année.

1 225 patients ont participé à cette étude. 76 % étaient sous traitement antirétroviral à l'entrée, 25 % étaient des femmes, avec une médiane de CD4 à 575. L'état de santé à l'entrée dans l'essai était mesuré à 75/100, et 50 % des patients considéraient leur santé comme très bonne à excellente.

Globalement, au cours du suivi de 2,4 ans, l'état de santé des patients ($P=0,09$) et la perception de leur santé ($P=0,02$) s'est détériorée dans le bras intermittent, et s'est améliorée dans le bras continu. Les scores de santé physique étaient aussi plus bas dans le bras intermittent, ainsi que la dimension « énergie » du questionnaire SF-12. En

conclusion, la stratégie de traitement intermittent n'a pas amélioré la qualité de vie des patients.

ADN PROVIRAL

L'essai **Salto** (ANRS 116)⁸ avait pour objectif d'évaluer un arrêt du traitement antirétroviral chez des patients ayant débuté leur traitement de façon précoce, et d'analyser les facteurs prédictifs du délai de reprise du traitement. 99 patients ayant reçu un traitement antirétroviral alors que leurs CD4 étaient >350 et leur charge virale <50 000 copies/mL, et qui avaient >450 CD4 et <5 000 copies/mL après au moins 6 mois de traitement, ont participé à cet essai français. Les critères de reprise du traitement étaient une diminution du taux de CD4 <300 ou un événement classant sida. Ces patients avaient un taux de CD4 à 457 et une charge virale VIH plasmatique à 4,2 log copies/mL à l'initiation du traitement. Au moment de l'inclusion les CD4 étaient à 809 et la charge virale plasmatique à 2,6 copies/mL. L'ADN proviral quant à lui était à 2,3 log copies/10⁶ PBMC. Après 2 ans de suivi, 77 % des patients n'ont pas repris de trithérapie. En analyse multivariée, le niveau d'ADN proviral au moment de l'interruption, le nadir des CD4 et un diagnostic de sida étaient les seuls facteurs de risque associés à la reprise du traitement.

Après un suivi moyen de 232 patient-années dans l'étude, 1 décès de cause cardiovasculaire, 2 Kaposi et 3 autres événements cardiovasculaires ont été observés.

Au total, en plus du nadir des CD4, le niveau d'ADN proviral pourrait être utilisé pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une stratégie d'interruption. Par ailleurs, même dans cette population de patients sélectionnés, 3 progressions cliniques et décès ont été observés.

Les résultats de toutes ces études doivent donc rendre très prudents quant à la réalisation d'interruptions du traitement antirétroviral en dehors d'essais thérapeutiques. En effet, une augmentation de 2,5 du risque relatif de progression vers le sida et le décès est observée avec une

stratégie de traitement intermittent par rapport à une stratégie de traitement continu. Le risque absolu de progression clinique est cependant faible dans certains sous-groupes de patients mais reste toujours plus élevé dans le bras intermittent (2,6 *versus* 1,1 pour 100 patient-années chez les patients maintenant des CD4 >350). Cette stratégie de traitement semble également comporter un risque plus élevé de complications non liées au VIH, d'émergence de mutations de résistance, sans cependant apporter de bénéfice en termes d'amélioration de la qualité de vie.

1 - Hakim et al., « A structured treatment interruption strategy of 12 weeks cycles on and off ART is clinically inferior to continuous treatment in patients with low CD4 counts before ART: a randomization within the DART trial », THLB0207

2 - Giuliano et al., « Factors predicting success and resistance in the STI arm of randomized, controlled trial of continuous versus intermittent HAART », THPE0146

3 - Maggiolo et al., « CD4-guided STI: four-years follow-up of a controlled, prospective trial », WEAB0203

4 - Lundgren et al., « Progression of HIV-related disease or death (POD) in the randomized Smart study: why was the risk of POD greater in the CD4-guided ((re-initiate ART at CD4<250 cells/mL) drug conservation (DC) versus the virological suppression (VS) arm? », WEAB0203

5 - El-Sadr et al., « Inferior clinical outcomes with episodic CD4-guided antiretroviral therapy aimed at drug conservation (DC) in Smart study: consistency of findings in all patient subgroups », WEAB0204

6 - Grund et al., Predictors for the initial CD4 decline after antiretroviral treatment interruption in the Smart study », THPE0144

7 - Burman et al., « The effect of episodic CD4-guided antiretroviral therapy on quality of life: results of the quality of life substudy of Smart », THPE0145

8 - Piketty C, et al., « Time to resume HAART after structured treatment interruption is strongly associated with HIV DNA level in PBMC at interruption: results of the ANRS 116 Salto trial », WEAB0205

MONITORING DES TRAITEMENTS DANS LES PAYS À RESSOURCES LIMITÉES

Gilles Raguin

GIP-Esther

Département des maladies infectieuses
et tropicales, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Passage à l'échelle, décentralisation, passage aux actes, tenir ses promesses. Tous ces mots n'ont pas de sens si les deux questions suivantes ne sont pas posées : premièrement, « comment fait-on pour délivrer un service à ceux qui n'y ont pas encore accès et, notamment, loin des capitales, des centres universitaires, des centres de recherche et de référence ? » Deuxièmement, « comment être sûr qu'on le fait bien ? » et, en particulier, « comment vérifier qu'on est efficace ? »

Comment mesurer l'efficacité des traitements antirétroviraux dans les sites à ressources limitées à l'heure du passage à l'échelle ? C'est une question essentielle, à laquelle une session était consacrée à Toronto¹.

On a montré, les ONG notamment, MSF en particulier, et d'autres, comme l'équipe de Paul Farmer, en Haïti et au Rwanda^{2,3} que l'on pouvait délivrer des premières lignes d'antirétroviraux dans les endroits les plus reculés, auprès de populations socio-économiquement vulnérables, dans des conditions satisfaisantes du point de vue de l'efficacité, de l'observance, de la fréquence d'émergence des mutations de résistance, et du coût. Dont acte. Première révolution, aujourd'hui accomplie.

La deuxième révolution, d'une toute autre ampleur, c'est de passer à l'échelle. Il s'agit de maintenir et d'amplifier les programmes d'accès, d'en assurer la pérennité notamment financière, d'anticiper le moment et le coût des deuxièmes lignes, de prévoir et de prévenir l'émergence inéluctable de résistances, de faire en sorte que l'équité de l'accès aux soins soit respectée. L'objectif étant de ne pas laisser sur le bord de la route tous ceux qui ne vivent pas aux bons endroits, en remplaçant la fracture Nord-Sud par une fracture Sud-Sud.

UN PROJET COLOSSAL

La première question à résoudre, comme il a été largement débattu lors de la conférence de Toronto, c'est celle des ressources humaines, trop longtemps diffractée (voir p. 60).

La deuxième question, également essentielle, c'est celle du coût et de l'accès aux deuxièmes lignes de traitement, de nouveau (voir p. 86).

La troisième, tout aussi essentielle, c'est celle du suivi des patients, au-delà de la première année de traitement, quand la question des échecs thérapeutiques, des résistances, des changements de traitement, obligera, et c'est déjà le cas, à réfléchir aux moyens à mettre en œuvre

pour que l'on puisse, au moindre coût, maintenir une qualité de prise en charge éthiquement acceptable.

Comment faire pour préserver le plus longtemps possible les premières lignes de traitement, qui sont aussi les moins coûteuses et les plus accessibles, dans des contextes où l'on ne peut compter, au mieux, que sur une deuxième ligne ? Comment faire pour ne pas retarder au-delà du raisonnable, pour le patient et pour les résistances virales, les changements de traitement ? Comment identifier les défauts d'observance avant que la première ligne de traitement ne soit compromise par l'émergence de mutations de résistance ? Quels outils de suivi et de décision utiliser dans ces contextes ?

L'HEURE DES CHARGES VIRALES DÉCENTRALISÉES

Pour mémoire, dans les pays riches, l'outil standard de suivi qui permet de répondre à toutes ces questions, c'est la mesure de la charge virale VIH par PCR, examen relativement complexe, coûteux, nécessitant un personnel qualifié et un environnement de laboratoire relativement sophistiqué.

Or les nouvelles recommandations de l'OMS, présentées lors de la conférence de Toronto⁴, sans la valider encore,

ouvrent la voie à l'utilisation de la charge virale (CV), dans les contextes à faibles ressources, d'abord pour le diagnostic virologique de l'infection chez l'enfant de moins de 18 mois, mais aussi pour le suivi et la prise en charge de l'adulte traité par antirétroviraux, sur site, sous réserve de disposer d'outils plus simples et moins coûteux que ceux existants. L'objectif principal, avec un accès

large à la CV VIH, étant d'identifier les échecs thérapeutiques avant qu'ils ne soient repérables cliniquement ou immunologiquement, à un moment trop tardif du point de vue de la santé des patients mais aussi du point de vue de l'émergence de mutations de résistance. La question n'est plus tant une question de fond, sur la pertinence de la démarche, qu'une question de forme sur la nature des outils et les modalités optimales de leur utilisation.

Et, là encore, merci à MSF, qui a ouvert le débat et qui présentait, avec quelques autres auteurs, lors de cette Conférence, les premiers travaux de recherche opérationnelle sur la question.

Dans une étude menée à Khayelitsa, en Afrique du Sud⁵, sur 598 patients débutant une première ligne d'ARV, la CV était mesurée initialement, à 3 et 6 mois, puis tous les 6 mois. 90 % d'entre eux avaient une CV indétectable à 6 mois. Dès que le virus redevenait décelable (>400 copies/mL), le patient subissait un cycle de contrôle de l'observance et de conseil pendant 4 semaines puis un nouveau contrôle de la charge virale. La durée médiane de thérapie avant une première CV détectable était de 4,8 mois et, lorsque le délai entre ce premier résultat élevé et le contrôle était inférieur à 4 mois, 71 % des patients retrouvaient une CV indétectable par la suite. Avec un délai supérieur à 7 mois entre la première CV indétectable et le contrôle, la chance de retrouver une CV indétectable

COMMENT FAIRE POUR PRÉSERVER LE PLUS LONGTEMPS POSSIBLE LES PREMIÈRES LIGNES DE TRAITEMENT, QUI SONT AUSSI LES MOINS COÛTEUSES ET LES PLUS ACCESSIBLES ?

était de 25 %. L'équipe MSF concluait que, dans ces contextes à faibles ressources, la charge virale devait être contrôlée à M4 afin de permettre la mise en place précoce de mesures d'amélioration de l'observance et de protéger la première ligne d'antirétroviraux d'un échec précoce.

Dans la lignée de cette expérience, MSF présentait les résultats d'une consultation élargie sur les conditions optimales d'utilisation et les caractéristiques techniques

souhaitées pour une mesure de la charge virale dans les contextes à ressources limitées⁶. Ils concluaient que, dans les contextes où la priorité est de conserver le plus longtemps possible une première

ligne d'ARV, en l'absence de possibilité de troisième ligne, une mesure de charge virale à M4 permettrait de détecter les échecs précoces et de mettre en place des interventions correctrices. Ils suggéraient que le seuil de changement de ligne de traitement soit fixé à 10 000 copies/mL et qu'un test idéal, simple, semi quantitatif, (limite de détection 400 copies/mL, seuil à 10 000 copies), portable, ne nécessitant pas de chaîne du froid et peu coûteux devait être développé et validé pour satisfaire aux objectifs. Un test PCR rapide sur bandelette (*dipstick*) avec détection visuelle était considéré par les auteurs comme le modèle idéal dans ces contextes.

OUTILS ALTERNATIFS

La mise au point et le développement d'outils alternatifs de mesure de la charge virale est donc aujourd'hui une priorité pour un certain nombre d'acteurs. Dans ce domaine, Christine Rouzioux présentait notamment les résultats de l'utilisa-

tion de sa technique de PCR en temps réel, au Cambodge et au Vietnam, pour le diagnostic précoce des infections chez l'enfant de moins de 18 mois⁷. La sensibilité et la spécificité du test étaient de 100 % pour un coût d'environ 10 USD par test. Lee et al, de l'Université de Cambridge, présentaient un test rapide sur bandelette réactive à lecture visuelle avec une sensibilité de 97,2 % et une spécificité de 100 %⁸. Ils annonçaient le développement de ce test sous une forme simple, portable, fermée, opéré par une batterie. D'autres tests sont proposés par d'autres équipes, notamment des tests de mesure de l'antigène p24 par Elisa ou des tests de mesure de l'activité de la transcriptase inverse, moins pertinents mais moins coûteux que les PCR en temps réel. Tous doivent être validés, comparés et testés en situation réelle.

LA QUESTION DE LA CHARGE VIRALE N'EST PLUS TANT UNE QUESTION DE FOND, SUR LA PERTINENCE DE LA DÉMARCHE, QU'UNE QUESTION DE FORME SUR LA NATURE DES OUTILS ET LES MODALITÉS OPTIMALES DE LEUR UTILISATION

Pour conclure, l'heure des charges virales décentralisées est probablement venue, après celle des antirétroviraux décentralisés, celle des mesures de CD4 décentralisées, celle des délégations de tâches médicales à des acteurs non médicaux, celle des prix différentiels pour les médicaments destinés aux pays pauvres et, peut-être, celle des tests diagnostiques rapides pour le dépistage. Pour chacun de ces dossiers, la lutte n'est pas terminée. Le débat continue. L'accès aux soins et à la prise en charge pour tous justifie que ces dossiers soient portés par la communauté des acteurs de la lutte contre le sida, en n'oubliant toutefois pas la nécessité, impérative, de faire en sorte qu'un accès plus large aux soins et aux services ne s'accompagne pas d'une perte de qualité et de sécurité thérapeutique inacceptable. De ce point de vue, il sera bien sûr nécessaire de tester soigneusement les différentes stratégies de suivi et de prise en charge, en termes d'efficacité, de coût et de faisabilité. Souhaitons que de nombreux programmes de recherche opérationnelle

s'engagent sur ces questions et aident rapidement les acteurs de terrain à « tenir les promesses ».

1 - « Monitoring treatment efficacy in the context of resource limited settings », TULPO1

2 - Walker K.C., et al., « Implementation of the partners in health (PIH) community-based model of HIV care and prevention in a rural health district in Rwanda », TUPE025

3 - Epino H.M. et al., « Preliminary outcomes of patients receiving supervised antiretroviral therapy in rural Rwanda », WEPE0086

4 - WHO HIV Prevention and Treatment Guidelines 2006, www.who.int

5 - Hildebrand K. et al., « Targeting early virological escape is a powerful tool to keep patients on first line when there are limited salvage options », CDB0780

6 - Calmy A. et al., « New models of treatment monitoring in resource-poor settings: is viral load a dream or a necessity? », CDB0114

7 - Ngin S. et al., « The HIV-1 RNA real time PCR: a low cost strategy to diagnose HIV infection in infants born from HIV-infected mothers in Cambodia and Viet Nam », MOPE0098

8 - Dineva M. et al., « Visual dipstick detection of HIV-1 genome in resource-limited settings », MOPE0083

MESURER LA CHARGE VIRALE AU SUD

Catherine Desmoulin
Pistes (Paris)

Si (presque) plus personne ne conteste la nécessité de la surveillance biologique dans les pays du Sud, il reste à trouver les outils simples, abordables et faisables en zone rurale... Antigénémie p24, mesure de l'activité réverse transcriptase, PCR en temps réel, dipstick : « En attendant l'arrivée du test idéal qui n'est pas encore pour demain, mieux vaut faire avec ce que l'on a, car il y a urgence » conseille Christine Rouzioux.

Premier constat : l'idée de mesurer les charges virales dans les pays du Sud commence à être acceptée. Et une surveillance uniquement basée sur les CD4, comme cela a encore été présenté durant la Conférence, ne fait plus beaucoup d'adeptes. « Pour preuve, l'essai Dart, d'interruption de traitement avec ou sans biologie, basé uniquement sur les CD4, s'est fait huer à la Conférence de Toronto » commente Christine Rouzioux. La nécessité de pouvoir disposer à la fois des CD4 et de la charge virale s'impose donc. Les représentants des pays d'Afrique, présents à la Conférence, ont également fait savoir qu'ils étaient en droit de disposer de cet outil pour optimiser la gestion des traitements ARV, au même titre que les pays du Nord. Durant une session portant sur la façon de surveiller l'efficacité des traitements dans les pays à ressources limitées, Christine Rouzioux¹ a passé en revue les différentes techniques disponibles ou en cours de développement.

AGP24

L'antigénémie p24 fait appel à une technique Elisa – donc relativement simple et peu coûteuse. « En pratique, sur le terrain, le manque de kits à grande échelle est aujourd'hui un handicap » a précisé la virologue. Le vrai problème de ce mar-

queur, constaté dans les différentes études, est qu'il manque de spécificité. Et surtout, sa cinétique n'est pas superposable à celle de la charge virale. « Il ne peut donc pas s'y substituer » a conclu Christine Rouzioux.

TRANSCRIPTASE INVERSE

Le Cavidix Exavir load test mesure l'activité de la transcriptase inverse et donne un résultat en équivalent de charge virale (ARN copies/mL). Les deux cinétiques sont effectivement superposables. Il se pratique au moyen d'un test Elisa, avec les avantages sus cités. Sa fourchette de détection va de 1 000 (seuil de sensibilité) à 1 000 000 copies/mL. Sa bonne reproductibilité à partir de petits échantillons sanguins en fait une bonne alternative à la charge virale chez l'enfant^{2,3}. « En pratique, cependant, le test reste assez cher (30 dollars/test) et long puisqu'il faut 3 jours pour faire 30 tests. Il est donc encore peu adapté pour réaliser de grandes séries de mesures » a dit Christine Rouzioux.

ARN

Quatre firmes développent aujourd'hui des tests commerciaux de quantification de la charge virale par mesure de l'ARN viral, sensibles et de bonne qualité : Abbott (CX et RT PCR temps réel), Bayer (DNA assay), Biomérieux (Nuclisens HIV-1 QT NASBA) et Roche (Cobas Amplicor Monitor 1,5 et Cobas Taqman). Mais tous, issus de la biologie moléculaire, posent le problème du coût prohibitif et des moyens humains et techniques nécessaires pour les réaliser.

Une autre limite soulevée par Christine Rouzioux est la capacité limitée de ces tests face à la grande biodiversité des virus africains. Près de 30 % des virus recombinants de type mosaïque peuvent être mal quantifiés et sous-estimés, ce qui, au niveau du résultat final du test, peut faire prendre un échec thérapeutique pour un succès. « Il faudrait vraiment mettre en place un standard international pour comparer les quantifications par ces tests, et il faut que les firmes travaillent de manière plus concertée ».

Toutes les firmes se tournent aujourd'hui vers la technique de PCR en temps réel pour sa rapidité et sa fiabilité. Beaucoup de nouveaux réactifs sont en développement. Ce test fait appel à une sonde fluorescente qui enregistre en temps réel la quantité de produit synthétisé, proportionnelle à la quantité initiale d'ARN-VIH de l'échantillon. Outre la rapidité, les conditions opérationnelles protègent des risques de contamination. Ces techniques montrent non seulement une bonne sensibilité mais aussi une bonne spécificité.

PCR EN TEMPS RÉEL (ANRS)

L'ANRS a opté pour la PCR en temps réel, essentiellement pour les programmes dans les pays du Sud. Elle utilise un kit « maison » de réactifs, ouvert, c'est-à-dire capable d'évoluer dans le temps pour être adapté à la diversité des souches virales.

« Il s'agissait à l'origine d'une technique pour les programmes de recherche en Afrique et en Asie. Mais nous avons ensuite élargi son utilisation à certaines situations de routine, comme le dépistage de l'infection chez les enfants. Le test s'est révélé fiable et relativement facile à réaliser pour des techniciens entraînés. Ainsi, depuis mai 2005, plus de 1 300 tests de charge virale en temps réel ont été pratiqués au Cambodge et autant en Côte d'Ivoire ».

Ce test est proposé sous forme de kit par la société Biocentric et son prix est de 8 euros au départ de Paris (250 tests). Plusieurs pays intéressés par ce kit ont demandé à le tester (le Luxembourg, le Zimbabwe, la Zambie, mais aussi le CDC).

Précision : comme les autres techniques de biologie moléculaire, y compris les techniques commerciales, elle nécessite d'être pratiquée dans des laboratoires de bon niveau, de type laboratoire de référence.

DIPSTICK

Le test idéal, pour les pays du Sud, serait le dipstick, schématiquement un buvard trempé dans le sang qui permettrait de

connaître le taux de CD4 et la charge virale au moyen d'une réaction colorée. Mais, aussi facile que cela puisse paraître, il faut tout de même procéder à une phase d'extraction des acides nucléiques, ce qui ne peut pas être facilement simplifié.

Une limite actuelle de ce test est sa sensibilité, de l'ordre de 10 000 copies/mL. *« Cette sensibilité n'atteint pas la recommandation d'avoir un ARN-VIH inférieur à 400 copies/mL pour juger de l'efficacité d'un traitement »* commente Christine Rouzioux.

INVESTISSEMENT PRIVÉ

La fondation Clinton a beaucoup investi sur le dipstick dans son programme de recherche. Elle a aussi un plan d'attaque pour la création de laboratoires de biologie, comprenant à la fois l'implantation, la formation des techniciens, et le suivi à long terme de la qualité des résultats. La fondation Gates procède de la même manière avec une procédure d'implantation des laboratoires de biologie qu'elle va créer. *« En comparaison des promesses d'implantation de laboratoires des fondations Gates et Clinton, les programmes de monitoring de l'ANRS peuvent paraître petits, cependant ils peuvent aussi être vus en complémentarité comme référence académique »* commente Christine Rouzioux. *« Nous sommes là pour vérifier la validité de ces tests de monitoring qui seront forcément issus de négociations entre les fondations et les firmes, avec des enjeux financiers considérables... »*

On voit que les recherches de techniques alternatives sont nombreuses mais pas encore totalement abouties. *« On ne peut pas donner des médicaments sans surveillance thérapeutique biologique virologique. Il est inutile de retarder cette surveillance en attendant le test idéal. Les techniques de biologie moléculaire existent et ont démontré leur efficacité dans les pays du Sud. Mieux vaut donc les utiliser car il y a urgence à traiter les enfants et à préserver les premières et deuxième lignes de traitement ».*

MESURE DES CD4 VERSUS CHARGE VIRALE ?

« Non, il faut ces deux outils car ils n'ont pas du tout le même objectif, répond Christine Rouzioux. Les taux de CD4 sont la conséquence d'un traitement bien pris et d'une maladie qui régresse. La charge virale est le reflet à la fois du succès (ou de l'échec) virologique et de l'observance, ce qui permet d'envisager différentes stratégies : counseling ou décision de seconde ligne. L'objectif étant d'éviter les résistances et de capitaliser les médicaments ».

1 - Rouzioux C., « Currently available methods for the quantitative assessment of plasma viral load », TULP0102

2 - Greengrass V. et al., « Evaluation of the CAvidi Exavit load quantitative HIV RT load it as an alternative HIV viral load monitoring test for use in resource-constrained settings Diagnostic and laboratory monitoring tools including in the context of resource-poor settings », TUAB0204

3 - Vercauteren G. et al., « Assessment of the performance characteristics of a low-cost HIV viral load technology », MOPE0107

ACCÈS AUX ANTIRÉTROVIRAUX AU SUD ET ÉVALUATION DE LA CHARGE VIRALE : UN EXEMPLE TANZANIEN

Dominique Costagliola
Inserm EMI-0214

De façon récente, l'OMS a intégré la surveillance virologique des patients traités par antirétroviraux dans ses recommandations d'évaluation des programmes de mise à disposition des antirétroviraux dans les pays en développement. Le travail présenté en *late breaker* par Ramadhani et coll.¹ montre l'intérêt d'instaurer une telle surveillance sur l'exemple d'un centre clinique en Tanzanie. En Tanzanie, l'accès aux antirétroviraux est gratuit depuis septembre 2004.

Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque de l'échec virologique et de la résistance après au moins 6 mois de traitement antirétroviral par une association de d4T, 3TC et névirapine. L'étude a inclus 150 patients venant pour un suivi entre juin 2005 et août 2005. Le questionnaire standardisé a exploré les caractéristiques sociodémographiques, économiques, notamment le paiement ou non des antirétroviraux (avant septembre 2004), l'observance, les sentiments et connaissances sur l'infection et ses traitements, le fait d'avoir révélé son statut à au moins une personne, et l'accès aux soins.

Deux tiers des patients inclus étaient des femmes, l'âge médian était de 41 ans, le nombre de CD4 médian à l'instauration du traitement était de 113/mm³, la durée médiane du traitement de 12 mois, 16 % des patients déclaraient une observance incomplète (< 100 %). Au total, 32 % des patients avaient une charge virale \geq 400 copies/mL et 23 % une charge virale \geq 1 000 copies/mL (n=35). L'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la distance entre le logement le centre clinique, la durée du traitement et le revenu n'étaient pas associés de façon significative au fait d'avoir une charge virale détectable. Deux

facteurs étaient en revanche significativement associés au fait d'avoir une charge virale détectable :

- le fait d'avoir dû payer soi-même les antirétroviraux était associé à un risque augmenté d'avoir une charge virale détectable (Odds ratio (OR) de 4,2 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) : [1,7 ; 10,5]) ; ce facteur était aussi associé à une plus mauvaise observance ;
- le fait d'avoir révélé son statut sérologique à au moins une personne en dehors du centre de soins était associé à un risque plus faible de charge virale détectable (OR=0,11, IC_{95%} [0,02 ; 0,7]).

Sur les 35 patients avec une charge virale \geq 1 000 copies/mL, une séquence a pu être obtenue chez 27 dont 15 (56 %) avait un virus porteur d'au moins une mutation de résistance, le plus souvent au INNTI et dans quelques cas au INTI. Ainsi 10 (n=15) à 20 % (n=35) des patients ont besoin d'un traitement de seconde ligne après un an de traitement antirétroviral débuté par une trithérapie incluant de la névirapine.

Concernant le pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/mL, à titre de comparaison, dans la base de données hospitalière française, chez les patients traités par antirétroviraux depuis au moins 6 mois, 72 % présentent une charge virale < 500 copies/ml. Les résultats sont donc très comparables, compte tenu de la différence de seuil de charge virale. En effet, ainsi que l'a montrée une autre étude présentée en séance de discussion d'affiches² et publiée en août dans le *JAMA*³, l'observance observée dans les pays d'Afrique subsaharienne (pourcentage d'observance : 76 %, IC_{95%} [62 ; 87]) est meilleure qu'en Amérique

du Nord (pourcentage d'observance : 56 %, IC_{95%} [49 ; 63]).

L'accès payant aux antirétroviraux est associé dans cette étude à un plus grand risque d'avoir une charge virale détectable, ce qui apporte un élément explicatif aux résultats observés dans l'étude ART-LINC⁴ qui avait mis en évidence une association entre l'accès payant au antirétroviraux et un sur-risque de mortalité au cours de la première année de traitement dans le cadre d'une étude multi-cohortes dans les pays du Sud.

Enfin, au plan individuel, la mise en évidence de l'importance de ne pas vivre sa séropositivité dans le secret pour bien suivre son traitement rappelle l'impact du vécu de la séropositivité sur la prise en charge efficace de l'infection, et incite à développer la prise en charge globale, incluant les aspects sociaux et médicaux, des patients infectés par le VIH au Sud comme au Nord.

1 - Ramadhani H.O. et al., « Predictors of virologic failure and HIV drug resistance among patients receiving fixed dose combination stavudine/lamivudine/nevirapine in northern Tanzania », *THLB0213*

2 - Mills E. et al., « Adherence to antiretroviral therapy in Africa versus North America : a meta-regression analysis », *TUPDB03*

3 - Mills E.J. et al., « Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America : a meta-analysis », *JAMA*, 2006, 296(6), 679-90

4 - Braitstein P. et al., *Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration ; ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups*, « Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy : comparison between low-income and high-income countries », *Lancet*, 2006, 367(9513), 817-24. Erratum in : *Lancet*, 2006, 367(9526), 1902

TRANSMISSION DE LA MÈRE À L'ENFANT

Christian Courpotin
Action Plus Sida Santé

Deux composantes influencent d'une façon importante le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant : les antirétroviraux, et le mode d'allaitement. Concernant les ARV, les résultats notables à Toronto s'inscrivent dans la perspective des essais précédents, avec des données nombreuses sur la tolérance et l'efficacité des trithérapies^{1,2,3} utilisées chez les femmes enceintes soit comme traitement, soit comme prophylaxie, en fonction de leur taux de CD4. Notamment, au Nigeria, sur 197 enfants exposés au VIH, on retrouve un taux de transmission de 9,7 % pour les mères en monothérapie, contre 3,3 % pour les femmes sous HAART⁴.

Par ailleurs, si l'allaitement artificiel reste le seul mode d'allaitement sans risque de transmission du VIH, des alternatives fiables à sa pratique sont aujourd'hui proposées. Une étude⁵ comparant en termes de morbidité et de mortalité sur 18 mois l'allaitement maternel exclusif et l'allaitement artificiel chez 557 enfants nés de mères VIH+ n'a montré aucune différence entre les deux modes d'allaitement, alors que l'adhérence et l'acceptabilité de l'allaitement artificiel sont bonnes^{6,7}. Il apparaît que chez les femmes qui reçoivent une dose unique de névirapine à l'accouchement, la névirapine est présente dans le lait de mère pendant 2 semaines⁸. De plus, l'usage des ARV chez la mère durant l'allaitement supprime le VIH du lait de la mère, ce qui ouvre de nouvelles perspectives pour la prophylaxie et le maintien d'un allaitement maternel sécurisé^{9,10}.

La combinaison de la prophylaxie ARV et du mode d'allaitement influencent le taux de transmission, comme l'a souligné le travail de l'équipe Ditrane Plus présenté par V. Leroy¹¹ (voir tableau).

1 - Homsy J. et al., « Mother-to-child HIV transmission and infant mortality among women receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in rural Uganda », TUPE0354

2 - Sagay A.S. et al., « Vertical transmission of HIV-1 infection in northern Nigeria » TUPE 0345

3 - Posokhova S. et al., « Mother-to-child transmission of HIV in pregnant women on HAART (Odessa, Ukraine) », CDC0558

4 - Angouno Meke J. et al., « Prevention of mother-to-child transmission : Congolese experience », CDC0545

5 - Becquet R. et al., « Two-year morbidity and mortality in breastfed and formula-fed children born to HIV-infected mothers, ANRS 1201/1202 Ditrane plus, Abidjan, Côte d'Ivoire », TUPE0350

6 - Thior I. et al., « Adherence to exclusive breastfeeding and formula feeding in a randomized HIV transmission prevention trial in Botswana (The Mashu study) », TUPE0340

7 - Leroy V. et al., « Acceptability of formula-feeding to prevent postnatal transmission of HIV-1 infection in Abidjan, Côte d'Ivoire, Ditrane Plus Anrs 1201/1202, 2001-2004 », CDC0512

8 - Kunz A. et al., « Nevirapine is detectable in breast milk up to 2 weeks after single dose », TUPE0353

9 - Chung M. et al., « Equivalent early suppression of HIV-1 RNA levels in breast milk after randomization to perinatal combined ZDV/nevirapine vs. HAART », MOKC103

10 - Taha T. et al., « Breastmilk viral load and postnatal transmission of HIV-1 », TUPE0337

11 - Leroy V. et al., « 18-month effectiveness of short-course perinatal antiretroviral regimens combined to infant-feeding interventions for PMTCT in Abidjan, Côte d'Ivoire. Ditrane Plus ANRS 1201/1202, 2001-2005 », THAC0101

Transcriptases reviendra sur les résultats présentés à Toronto en matière de prévention de la transmission mère-enfant dans son prochain numéro (octobre-novembre).

Taux de transmission selon le traitement de la mère et le mode d'allaitement

Ditrane Plus ANRS 1201/1202, 2001-2005

prophylaxie et allaitement	taux de transmission %	n
ZDV + sd NVP + BF	17	168
ZDV + sd NVP + FF	9	195
ZDV + 3TC + sd NVP + BF	6,8	198
ZDV + 3TC + sd NVP + FF	5,3	126

ZDV = zidovudine
sd NVP = dose unique de névirapine
BF = breastfeeding (lait maternel)
FF = free formula (lait artificiel)

COUNSELING ET DÉPISTAGE PRÉNATAL CHEZ LES FEMMES : ENJEUX DE PRÉVENTION AU SEIN DU COUPLE

Le dépistage des femmes enceintes étant une porte d'entrée tant pour la prévention de la transmission mère-enfant que pour la prévention au sein du couple, un poster d'Hermann Brou (groupe Ditrane Plus ANRS 1201/1202/1253) évaluait pourquoi et comment des femmes testées pour le VIH à Abidjan parlent, ou non, de leur statut sérologique avec leur partenaire régulier ; un poster d'Armande Sanou (ANRS 1271/1289) explorait également les déterminants de ce dialogue chez des femmes enceintes dépistées à Bobo Dioulasso.

Dans l'étude Ditrane Plus à Abidjan, 546 femmes séropositives et 393 femmes séronégatives, suivies pendant 18 mois après l'accouchement, ont été interrogées sur la façon dont elles avaient abordé la question du VIH, avant et après leur dépistage, au sein de leur couple. Le dépistage anténatal a facilité le dialogue sur les risques sexuels au sein du couple : la proportion de femmes déclarant en avoir parlé passait de 65 % à 96 % chez les femmes séronégatives, et de 29 % à 63 % chez les femmes séropositives.

Si 97 % des femmes séronégatives avaient parlé de leur statut avec leur partenaire, cette proportion tombait à 46 % pour les femmes séropositives. La probabilité pour que l'homme fasse alors lui-même un test de dépistage augmentait lorsqu'il était informé du résultat pour sa partenaire (OR = 7,35 [3,09 ; 17,48]). L'usage du préservatif augmentait considérablement lorsqu'il y avait un dialogue au sein du couple sur les risques sexuels (OR = 5,97 [1,63 ; 21,92]), mais il concernait moins d'un couple sur deux, même parmi les couples sérodiscordants.

L'équipe d'Armande Sanou à Bobo-Dioulasso (ANRS 1271/1289) a également évalué comment les femmes dépistées à l'occasion d'une grossesse communiquaient sur le VIH avec leur partenaire. Sur 6 149 femmes ayant reçu un counseling, 83 % ont accepté le test et 76,5 % sont venues chercher leur

résultat. Parmi les femmes qui ont refusé, 44 % invoquaient leur inquiétude quant à la réaction de leur partenaire. Presque toutes les femmes séronégatives (96 %) exprimaient leur intention de parler de leur résultat avec un ami ou de la famille ; cette proposition tombait à 67 % chez les femmes séropositives. Seules 56 % des femmes séropositives se déclaraient prêtes à informer leur partenaire de leur résultat. L'analyse révèle que l'intention de parler du résultat avec son partenaire était corrélée avec un niveau d'étude élevé ($P < 0,01$), mais la corrélation disparaissait chez les femmes séropositives ; il n'y avait pas d'association entre l'intention d'en parler et le fait de vivre ou non avec son partenaire.

Parmi les 210 femmes suivies, 95 avaient révélé leur statut à leur partenaire, soit 45 %. Trois femmes ont été abandonnées après avoir informé leur partenaire du résultat du test. Parmi les partenaires informés, 76 % ont accepté d'être testés, dont 54 % étaient séropositifs. - MH

Brou H. et al., « Prenatal counseling and testing of women, notification to male partner and sexual prevention among couples in Africa », TUPE0775

Sanou A. et al., « Willingness of pregnant women to be tested for HIV and to disclose their HIV-test result in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso », MOPE0781

ENFANTS : QUELQUES PROGRÈS

Christian Courpotin
Action Plus Sida Santé

2006 aura été pour le VIH l'année du réveil de la prise en charge de l'enfant.

Le sida pédiatrique sort enfin des zones confidentielles pour occuper une place importante dans 3 domaines majeurs : la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, l'accès au traitement des enfants, et le soutien psychosocial des enfants concernés. Cette tendance a été confirmée au cours de la XVI^e Conférence internationale.

L'accès des enfants au traitement antirétroviral est encore plus qu'insuffisant. En effet, sur un million de personnes traitées à travers le monde, seulement 4 % sont des enfants.

On estime que moins de 8 % des enfants qui ont besoin d'un traitement ARV en bénéficient.

COHORTES PÉDIATRIQUES

La Conférence de Toronto a présenté les résultats de plusieurs cohortes d'enfants mis sous HAART avec succès aux États-Unis¹ et dans différents pays en développement^{2,3,4,5,6,7}. La cohorte de Médecins sans frontières, portant sur 1 824 enfants de moins de 13 ans, présente des résultats encourageants, avec une mortalité globale de 6 % et un gain moyen de CD4 de 12,5 % sur 2 ans (voir encadré).

OBSERVANCE

L'observance au traitement des enfants testés dans plusieurs séries est bonne et superposable à celle observée chez les adultes⁸ mais dépend en partie des formes galéniques. Ainsi, dans l'étude faite en Ouganda⁹, l'observance est de 98 % chez les enfants sous Triomune en comprimés, et de 84 % avec le sirop. On

observe aussi des variations selon l'organisation du soutien communautaire¹⁰. Dans une étude faite à Johannesburg¹¹, une attention toute particulière a été portée au traitement des enfants de moins de un an avec des formes graves (89 % au stade 3 de l'OMS, avec en moyenne des CD4 à 17,2 % et une charge virale à 5,8 log) traités précocement. Après 6 mois de traitement, le taux moyen de CD4 était de 24,1 %, avec une charge virale moyenne de 4,2 % ; 70 % des enfants avaient une charge virale indétectable. Les auteurs ont cependant souligné la mortalité encore importante dans cette tranche d'âge

(11 %). La nécessité d'une prise en charge globale tenant compte des différents problèmes posés par les enfants et les adolescents peut trouver une réponse dans le développement des centres d'excellence de prise en charge pédiatrique développés dans différents pays d'Afrique, d'Europe et d'Asie, dont l'expérience et les résultats sont à suivre dans le futur¹². Ces centres constituent également des centres de formation à la pédiatrie des soignants dans leurs zones d'implantation.

En conclusion, dans presque tous les pays du monde, une attention toute particulière est portée à la prise en charge de l'enfant, ce qui va certainement entraîner une amélioration progressive de la formation des soignants dans cette discipline, une mise à disposition des traitements antirétroviraux pédiatriques, un effort accru vers des formes galéniques adaptées, et une amélioration de la morbidité et de la mortalité des enfants infectés par le VIH.

1 - Patel K. et al., « Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents infected with HIV-1 », WEABO303

2 - Olson D. et al., « Antiretroviral therapy (ART) outcomes in children < 13 years of age in resource-poor countries (RPCs) : a medecins sans frontieres (MSF) cohort », MOAB0204

3 - Myung P.D. et al., « Directly observed HAART treatment of HIV-infected children in Cambodia », MOPE 0244

4 - Nannyonga Musoge M. et al., « Efficacy of HAART in Ugandan HIV-infected children », MOPE0246

5 - Raleigh B. et al., « Excellent outcomes can be achieved in children on highly active antiretroviral treatment under program conditions in Cambodia: the experience from two hospitals in Siem Reap and Takeo, Cambodia », MOPE 0254

6 - Vaz P. et al., « Large paediatric experience of antiretroviral treatment in Maputo Public Hospital, Mozambique », MOPE0259

7 - Marcy O. et al., « 6 months outcome of HAART in Cambodian children followed in specific paediatric HIV/AIDS clinic », CDB1022

8 - Nalubega M.G. et al., « Adherence to HAART in HIV-infected Ugandan children on Triomune », MOPE0232

9 - Buyadgie O. et al., « ART adherence : features of treatment and care for orphans with approved HIV diagnosis », CDB1024

10 - Diouf M. et al., « Children's comprehensive care initiative (3 CI) in Dakar, Senegal », CDB1031

11 - Barry G. et al., « Analysis of HIV-infected infants under 1 year starting antiretroviral treatment at the coronation paediatric HIV clinic in Coronationville, Johannesburg », MOPE0233

12 - Kline M. et al., « The children's clinical centers of excellence network : catalyzing expanded access to pediatric and family HIV/AIDS care and treatment », CDB1029

EFFET DES HAART SUR LA COMPOSITION CORPORELLE ET LES TROUBLES COGNITIFS DE L'ENFANT

L'impact des traitements antirétroviraux contenant une antiprotéase (HAART) sur l'encéphalopathie des enfants infectés par le VIH a fait l'objet d'un travail présenté par P. Brouwers (NIH, Rockville, Etats-Unis). Il s'agissait de mesurer et de comparer l'évolution des fonctions cognitives et motrices des enfants durant les trois premières années de vie, avant et après 1997, date de l'introduction des HAART. Les deux analyses ont porté sur la population des enfants de la cohorte nord-américaine PACTG 219C. Les résultats des tests psychomoteurs étaient comparés à ceux d'un groupe d'enfants témoins, non infectés par le VIH.

La première analyse porte sur 54 enfants infectés, âgés de 6 mois à 3 ans, inclus entre 1993 et 1997. Comparativement aux enfants en bonne santé, ils présentent un déclin du développement mental de 6,2 points/an sur l'échelle pédiatrique de développement psychomoteur de Bayley, et de 1,4 point des fonctions motrices.

Pour la seconde analyse, après 1997, les investigateurs ont inclus 91 enfants séropositifs et 838 témoins. Dans les mêmes conditions de surveillance, la perte du score cognitif est de 3,2 points et le score moteur est majoré de 1,2 point.

Ces résultats sont une incitation supplémentaire pour la mise précoce sous traitement. P. Brouwers a rappelé qu'avant l'arrivée des trithérapies, 50 % à 90 % des enfants séropositifs développaient des manifestations neurologiques telles que troubles du langage, troubles moteurs et du comportement. - CD

Lindsey J. et al., « Neurodevelopmental functioning in HIV-infected children before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) », MOAB0301

CHARGE VIRALE, UN EXAMEN CRUCIAL CHEZ L'ENFANT

Le caractère indispensable de la mesure de la charge virale (CV) chez l'enfant pourrait bien être la porte d'entrée de la prise en charge des enfants séropositifs dans les pays à ressources limitées. Car le seul moyen de prendre en charge les enfants infectés par le VIH consiste à les dépister et à les traiter le plus tôt possible. En l'absence de prise en charge, la moitié d'entre eux décède avant l'âge de deux ans, dont un tiers avant six mois.

« Il est inacceptable de ne pas avoir ce test pour les enfants, martèle Christine Rouzioux. En faisant ce test, vraiment précocement, à 6 semaines de vie, on prévient toutes les formes graves de pneumocystose car on met immédiatement l'enfant sous cotrimoxazole. La décision du traitement antirétroviral est un peu plus compliquée car il n'y a pas beaucoup de formes galéniques pédiatriques. Les enfants ont souvent plus de difficultés que les adultes à prendre leur traitement. Cependant, quand l'enfant est très malade, les mamans arrivent à bien donner les médicaments ». Un constat que la virologue a fait sur le site de l'ANRS en Côte d'Ivoire. « Par ailleurs, chez l'enfant comme chez l'adulte, il faut être attentif à ne pas gâcher les premières lignes de traitement. D'autre part, l'enfant n'est pas le seul à devoir bénéficier d'une mesure de la charge virale. Il faut aussi la quantifier chez les mères pour mettre en place des antirétroviraux en cas de $CD4 < 200 \text{ mm}^3$. En effet, plusieurs études récentes montrent que le risque de décès de ces enfants est augmenté en cas de décès de l'un ou des deux parents ».

Actuellement, les enfants mis sous ARV dans les pays à ressources limitées ont généralement entre 6 et 15 ans. On voit donc qu'à l'objectif de l'OMS de placer 10 % des enfants infectés sous ARV, il faut adjoindre celui de la nécessité de traiter beaucoup plus précocement grâce au diagnostic virologique. - CD

AUGMENTATION DU POIDS, DE LA TAILLE ET DE LA MASSE MUSCULAIRE SOUS HAART

Beaucoup d'études ont décrit chez les enfants séropositifs des troubles de la croissance et de la composition corporelle en graisse, muscle et eau. On sait aussi qu'après la mise sous HAART, ces enfants améliorent leurs courbes de croissance, mais le mécanisme de ces changements reste relativement incompris. L'étude de la Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 1010 avait précisément pour objet de quantifier sur une période de 48 semaines les variations morphométriques d'un groupe d'enfants sous HAART d'une part; de trouver une éventuelle corrélation entre ces variations de la croissance et la réponse au traitement ARV (charge virale et CD4) d'autre part.

Cette étude prospective et observationnelle a inclus 97 sujets dont 9 % de nourrissons, 15 % âgés de 1 et 2 ans, 34 % entre 3 et 8 ans et 41 % entre 8 et 13 ans. Tous débutaient un traitement HAART ou passaient pour la première fois sous un régime comprenant une antiprotéase. A l'inclusion, leur charge virale moyenne était de 50 000 copies et leurs CD4 de 25 %. Toutes les données morphométriques des enfants étaient en dessous des normes ajustées sur l'âge, le sexe et l'origine raciale.

Les variations du poids, de la taille et de la masse musculaire ont été comparées à celles des 6 819 enfants non infectés de l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey).

A 48 semaines, 54 % des enfants avaient une charge virale en dessous de 50 copies. Premier constat: le poids, la taille et la composition corporelle en eau ont augmenté significativement sous HAART. Les changements de la composition corporelle étaient indépendants de la réponse virologique, de l'augmentation des CD4 ou de la nature du traitement. Seul le statut de l'enfant avant inclusion (poids, masse musculaire, CD4) était prédictif des variations corporelles.

Comparés aux enfants de la cohorte

LA COHORTE MSF

NAHNES, à l'issue des 48 semaines de traitement, les sujets infectés avaient même des variables poids, taille, masse maigre plus élevées indiquant l'existence d'un probable effet rebond de la croissance, après la mise sous HAART. - CD

Chantry C. et al., « Growth and body composition in children beginning or changing antiretroviral therapy », MOAB0404

Médecins sans frontières présentait des données démontrant que le traitement antirétroviral des enfants de moins de 13 ans peut être un succès, avec une faible prévalence d'effets secondaires et des résultats de survie et des résultats immunologiques encourageants. Epicentre a en effet réalisé une analyse rétrospective à partir des données de 22 programmes de prise en charge pédiatrique en Asie, en Afrique, aux Caraïbes et en Amérique centrale, soit 1 824 enfants de moins de 13 ans, dont 48,4 % de filles.

À l'initiation du traitement antirétroviral, l'âge moyen était de 5,9 ans, 84,5 % des enfants avaient des CD4 < 15 %. 98 % des enfants avaient reçu un traitement basé sur un INNTI ; 71,1 % avaient été sous traitement moins de 12 mois, 22,2 % avaient été traités entre 12 et 24 mois, et 6,8 % avaient reçu le traitement pendant plus de 24 mois.

La mortalité était de 6 % et 4 % étaient perdus de vue. La probabilité de survie à 6, 12, 18 et 24 mois était respectivement de 0,91 (IC [0,90 - 0,93]), 0,88 (IC [0,86 - 0,90]), 0,86 (IC [0,84 - 0,88]), et 0,84 (IC [0,80 - 0,87]). La médiane des CD4 était de 17,5 % ([11,1 - 24,5]) à 6 mois, de 20,2 % ([14,2 - 27,7]) à 12 mois, de 21,5 % ([12,2 - 28,4]) à 18 mois, et de 19,8 % ([11,2 - 27,6]) à 24 mois. 4,3 % des enfants avaient arrêté au moins une molécule en raison d'effets secondaires.

À noter par ailleurs qu'un poster présentait à Toronto la mise en place de la cohorte KIDS-ART-LINC, équivalente pour les enfants de la cohorte ART-LINC (voir *Transcriptases* n° 123). Cette collaboration de cohortes pédiatriques dans les pays à revenus limités rassemble 26 programmes de prise en charge. Les caractéristiques de 17 programmes, traitant 3 000 enfants, étaient présentées, permettant aux auteurs de conclure à une standardisation satisfaisante de la prise

en charge pédiatrique. Parmi les 17 programmes pris en compte, 5 programmes traitaient exclusivement des enfants ; un seul ne dispensait pas gratuitement les traitements. Seuls 6 programmes offraient des estimations de charge virale, et 12 proposaient un dépistage précoce du VIH. Dans huit sites, le déficit de formulations pédiatriques avait retardé l'initiation des traitements. 15 des 17 programmes proposaient des régimes basés sur un INNTI. L'étape suivante sera, grâce à des systèmes d'information fiabilisés, de déterminer, comme l'a permis la cohorte ART-LINC, quelles sont les caractéristiques des programmes qui ont un impact sur le succès des traitements. - MH

Olson D. et al., « Outcomes of children, stratified by immune status, receiving antiretroviral therapy (ART) in Medecins Sans Frontieres (MSF)-supported projects in resource-poor countries (RPCS) », MOAB0203

Mbori-Ngacha D. et al., « Paediatric ART in Sub-Saharan Africa: program characteristics in the multi-center international KIDS-ART-LINC collaboration », MOPE0257

FAIM DE SÉCURITÉ ALIMENTAIRE

Catherine Desmoulin
Pistes (Paris)

« Donner des antirétroviraux à des personnes qui ont faim aura peu d'effet » est une évidence à laquelle, semble-t-il, beaucoup de programmes VIH dans les pays d'Afrique ont accordé une place limitée. D'après le Programme alimentaire mondial, plus de 6 millions de personnes placées sous ARV en 2008 devront aussi bénéficier d'un support nutritionnel.

Selon les dernières estimations du Programme alimentaire mondial (PAM), 852 millions de personnes ont faim dans le monde ; et dans sept pays subsahariens (Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibie, Swaziland, Zambie, Zimbabwe) le nombre de personnes ne pouvant satisfaire leurs besoins alimentaires est passé de 3,5 millions en

LES CARENCES NUTRITIONNELLES INDUISENT UN ÉTAT D'IMMUNODÉPRESSION

2001 à 8,3 millions fin 2006. Dans ces mêmes pays, 25 millions de personnes vivent avec le VIH, principalement des femmes. « Aussi évidente que soit la nécessité de nourrir les patients infectés par le VIH sous ARV, sur le terrain, les fonds attribués à l'aide nutritionnelle sont insuffisants », a déclaré à Toronto Sarah Simon de l'ONG américaine CARE. Le PAM estime qu'entre 3,8 et 6,4 millions de personnes infectées devront bénéficier d'une aide nutritionnelle durant la période 2006-2008. Ce qui, toujours selon les projections du PAM et de l'Onusida coûtera 0,66 dollar/jour pour un adulte et 0,31 dollar/jour pour un orphelin... somme à ajouter aux prix des ARV et des ressources humaines.

CERCLE VICIEUX

On connaît pourtant bien l'impact de l'insécurité alimentaire sur l'infection VIH et, réciproquement, celui de la maladie sur la pauvreté – en raison de l'impossibilité, pour les malades, de continuer à produire des ressources. La pauvreté est à l'origine d'un cercle vicieux : malnutrition / vulnérabilité au VIH / incapacité de subvenir à ses besoins alimentaires / baisse de productivité / aggravation de la pauvreté...

L'insécurité alimentaire augmente aussi les mouvements de population, exacerbe les inégalités des sexes, majore le risque d'infection et de transmission materno-fœtale. Au plan physiopathologique, on sait que les carences nutritionnelles

induisent un état d'immunodépression avec augmentation du stress oxydatif, d'où une multiplication accrue du VIH, une augmentation de la morbidité, et une progression de la maladie. Il en résulte une baisse de l'appétit, une malabsorption avec diarrhée chronique, une altération du métabolisme et des capacités de stockage de l'organisme, notamment des vitamines B, C, E.

Enfin, la transmission trans-générationnelle de la pauvreté accroît le risque de naissances prématurées et de petits poids de naissance. Ce qui compromet l'inté-

grité gastrointestinale des enfants, et augmente encore le risque de contamination par le VIH.

OBSERVANCE

Plusieurs études, présentées à Toronto, ont montré que la faim rend l'observance au traitement plus difficile, du fait d'une moindre acceptation des effets indésirables, d'où une moins bonne réponse immune et une majoration des infections. Un travail mené près de Kampala (Ouganda) rapporte ainsi une mortalité accrue suite à l'interruption des ARV liée au manque de nourriture.

L'enfant dénutri est particulièrement vulnérable. Une étude, menée au Malawi¹ a comparé les taux de mortalité d'enfants sévèrement dénutris, selon l'existence ou pas d'une infection par le VIH. Le travail porte sur 295 enfants admis dans trois centres de réalimentation thérapeutique. L'âge moyen à l'admission

était de 22 mois et 17 % des admissions concernaient des enfants séropositifs. A l'admission, tous les enfants étaient alimentés avec du lait F75/F100 et placés

sous antibiothérapie systémique et antipaludéens. A la sortie du centre, ils recevaient des rations alimentaires complémentaires durant 16 semaines. La période d'observation totale est de 10 mois.

Les résultats montrent un taux de mor-

LA FAIM REND L'OBSERVANCE PLUS DIFFICILE DU FAIT D'UNE MOINDRE ACCEPTATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

talité considérablement majoré chez les enfants séropositifs. Ces derniers représentent la moitié des enfants décédés (15,9%) durant la période d'observation. 67% des séropositifs sont décédés durant la première phase de renutrition, contre 33% des séronégatifs. Après la phase précoce de renutrition, les investigateurs n'ont pas constaté de différence de mortalité.

Outre la mortalité, la durée moyenne du séjour était plus importante en cas d'infection VIH (20 jours *versus* 11,7 jours). 67% des enfants séropositifs étaient marasmiques, comparativement à 33% des séronégatifs.

La conclusion de ce travail est qu'il est nécessaire d'identifier précocement les enfants séropositifs admis dans des centres de renutrition, du fait d'un risque de décès précoce accru (RR = 3,45). D'autant qu'ils sont deux fois plus nombreux à l'admission que les autres enfants non infectés. Une réalimentation plus précoce et la mise sous traitement antirétroviraux s'imposent pour améliorer la survie de ces enfants.

COMPLÉMENTS NUTRITIONNELS

Dans l'idée de prouver que des apports nutritionnels adéquats peuvent améliorer le bénéfice clinique et l'observance, une étude pilote chez des patients en état d'insécurité alimentaire a été menée dans 8 centres de soins nationaux à Lusaka (Zambie)².

Les patients, par ailleurs mis sous ARV, étaient randomisés en deux groupes, l'un avec une prise en charge classique, l'autre bénéficiant d'un apport nutritionnel complémentaire mensuel à domicile, sous la forme d'un mélange soja-maïs-micronutriments (préparation du PAM).

Les variations du poids et des CD4 étaient mesurées à 6 et 12 mois. L'observance était évaluée par le nombre de jours de retard par rapport à la date des visites programmées à la pharmacie.

A l'inclusion, les deux groupes de patients (375 supplémentés, 161 non supplémentés) étaient cohérents en termes de poids moyen, d'âge, de taux de

CD4, de stade sida, de taux d'hémoglobine et de sexe ratio.

En moyenne, sur un an, le nombre de rations distribuées a été de 9. Le délai moyen entre le début du traitement ARV et la première ration alimentaire est de 70 jours.

En matière de gain de poids, il n'est pas apparu de différence significative à six mois (+5,6 *versus* +5,0; P=0,48) et 12 mois (+6,2 *versus* +5,5; P=0,44) entre les patients supplémentés et non supplémentés. Mais les supplémentés présentaient une augmentation des CD4 plus importante à 12 mois (+185 *versus* +113; P=0,017). Et l'observance de ces patients était meilleure (+40%). A noter que l'augmentation de la réponse en CD4 et de l'observance était toujours significativement améliorée après ajustement sur l'âge, le sexe, le stade OMS et l'indice de masse corporelle à l'entrée dans l'étude.

Cet essai consistant à associer aux ARV un complément nutritionnel mensuel sous la forme d'une farine enrichie a permis d'augmenter l'observance et d'améliorer la réponse immunitaire à 12 mois. Des études à plus large échelle devraient certainement être menées, concluent les investigateurs.

SÉLÉNIMUM

Au Nigeria, c'est un essai de supplémentation en sélénium qui a été mené chez des patients placés sous HAART et à un stade avancé de la maladie³. L'idée de supplémenter les malades en antioxydants, et notamment avec du sélénium, répond logiquement aux carences en substances antioxydantes dont souffrent les malades à ce stade. De nombreux essais ont déjà été menés dans les pays du Nord.

L'étude a randomisé et suivi 340 malades, en dessous de 50 CD4/μL pour 60% d'entre eux. Un groupe prenait quotidiennement du sélénium en complément du traitement HAART, l'autre pas. Des conseils destinés à renforcer l'observance et à améliorer l'alimentation étaient donnés lors de chaque consultation. A l'issue de 64 semaines de suivi,

les investigateurs ont comparé l'évolution des variables cliniques et biologiques.

Les résultats sont assez étonnants. L'apport en sélénium a amélioré le gain de CD4 (+120/μL *versus* +50/μL; P=0,02) et l'hémoglobinémie (+3 g/dL *versus* +1 g/dL). Au plan clinique, on note moins d'hospitalisations pour infections opportunistes et une prise de poids augmentée de façon significative par rapport à l'autre groupe. En revanche, le délai moyen avant d'atteindre un seuil de charge virale indétectable est identique, avant ou sans supplémentation en sélénium.

Aussi modestes que soient ces études, leurs résultats encourageants confirment la nécessité de veiller à la qualité des apports nutritionnels des patients placés sous ARV dans les pays à ressources limitées. Comme l'a expliqué S. Gillespie lors d'un symposium satellite organisée par l'IFPRI (International Food Policy Research Institute), la recherche des liens entre sécurité alimentaire, nutrition et VIH/sida aura un rôle déterminant sur les politiques de prise en charge du VIH. L'IFPRI est à l'origine du réseau RENEWAL (Regional Network on HIV/AIDS, Rural Livelihoods and Food Security) destiné à mettre en commun les compétences des chercheurs, décideurs, organisations publiques et privées des régions subsahariennes pour faire avancer la question de la nutrition du patient VIH.

1 - Megazzini K. et al. « A pilot randomized trial of nutritional supplementation in food insecure patients receiving antiretroviral therapy (ART) in Zambia », MOAB0401

2 - Chinkhumba J. et al, « Impact of HIV status on patterns of mortality in HIV infected severely malnourished children, admitted to 3 nutrition rehabilitation units in the central region of Malawi », MOAB0405

3 - Odonukwe N.N. et al., « The role of selenium as adjunct to HAART among HIV infected individuals who are advanced in their disease », MOAB0403

VIH ET VIEILLISSEMENT : UN TRAIN EN CACHE DÉSORMAIS UN AUTRE

Loïc Desquilbet
Inserm-Ined U569

L'allongement de la durée de vie des personnes infectées par le VIH, grâce à l'accès aux traitements antirétroviraux, introduit un nouveau challenge : celui de prendre désormais en considération les maladies ou manifestations associées au vieillissement.

Aux Etats-Unis, la proportion estimée de personnes infectées par le VIH et âgées de 50 ans et plus est passée de 17,1 % en 2001 à 22,5 % en 2004¹. Cinquante ans est en effet considéré comme le seuil à partir duquel les personnes infectées par le VIH sont qualifiées de « plus âgées », alors que le seuil est de 65 ans pour les personnes non infectées. Parallèlement, le nombre estimé de nouveaux diagnostics du VIH dans cette tranche d'âge a augmenté entre 2001 et 2004, passant respectivement de 5 500 (13,4 % des nouveaux diagnostics) à 5 908 (15,2 % des nouveaux diagnostics). Les personnes âgées de plus de 50 ans présentent d'importants facteurs de risque d'acquisition du VIH², dont le manque de connaissance des risques de transmissions du VIH³ et le fait que les personnes plus âgées ne sont pas la cible des messages de prévention⁴. En Afrique du Sud, Shisana et coll. ont montré que parmi 2 787 participants âgés de plus de 50 ans, 35 % n'étaient pas sûrs ou étaient en désaccord avec le fait que le multipartenariat augmentait le risque d'acquisition du VIH, et seulement 21 % étaient en accord avec le fait que le préservatif pouvait empêcher la contamination⁵.

Depuis l'avènement des multithérapies, les causes de décès non reliées au VIH ont fortement augmenté par rapport à

l'époque pré-HAART⁶. Bonnet et coll. ont décrit dans la cohorte Aquitaine les causes de morbidités sévères ayant conduit à une hospitalisation, collectées dans la cohorte entre 2000 et 2004⁷. Parmi 1 854 hospitalisations, 21 % étaient dues à des infections bactériennes, 20 % à des événements sida (24 % en 2000 contre 11 % en 2004), 10 % à des désordres psychiatriques, 9 % à des événements cardiovasculaires (5 % en 2000 contre 15 % en 2004), et 5 % à des cancers non sida. Cette étude montre que la morbidité sévère de la population infectée n'est plus seulement liée au VIH/sida, mais est aussi liée au fait que cette population est désormais plus âgée, et va donc manifester des comorbidités associées à l'âge.

Par ailleurs, avant les trithérapies, des similitudes avaient déjà été observées entre le vieillissement chez les personnes non infectées, et la progression de la maladie VIH chez les personnes infectées, avec notamment : des altérations fonctionnelles, des désordres rhumatologiques incluant des troubles de la régénération du tissu osseux, des dysfonctions cognitives, des myopathies, ou une perte de poids^{8,9}.

DÉMINÉRALISATION OSSEUSE

Le processus de déminéralisation osseuse, phénomène associé à l'âge chez les personnes non infectées, a été observé de façon plus précoce chez des per-

sonnes infectées par le VIH, avec cependant des divergences quant à sa cause potentielle : traitement antirétroviral, ou bien infection par le VIH elle-même¹⁰. Klein et coll.¹¹ ont comparé 328 hommes infectés par le VIH à 231 hommes non infectés, inclus dans une cohorte d'hommes âgés de 49 ans et plus, infectés ou à risque d'infection. La densité minérale osseuse (DMO) était mesurée aux niveaux du col fémoral et de la

colonne lombaire par la technique d'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA). Les auteurs ont trouvé que les hommes infectés avaient significativement une plus faible

LA PROPORTION DE SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 50 ANS PARMIS LA POPULATION INFECTÉE A PLUS QUÉ DOUBLÉ PAR RAPPORT À 1994 AUX ÉTATS-UNIS

DMO que les hommes non infectés, après avoir pris en compte l'âge, l'indice de masse corporelle et l'origine ethnique. Cependant, la proportion de sujets avec une faible densité minérale osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) n'était pas significativement différente selon le fait d'être ou non infecté (58 % pour les HIV+ contre 53 % pour les HIV-). Le risque de fracture n'était pas non plus significativement associé à l'infection par le VIH. Dans une autre étude, Guillemi et coll.¹² ont évalué la prévalence de faible DMO (ostéopénie ou ostéoporose) à l'aide de la méthode du DEXA parmi des personnes infectées par le VIH (n = 119 ; 14 % de femmes ; moyenne d'âge de 48 ans ; moyenne du taux de CD4 de 368 cellules/mm³). Les auteurs ont trouvé une prévalence de 61 % de faible DMO. Un faible indice de masse corporelle et un

faible niveau du taux de CD4 étaient indépendamment et significativement associés à une faible DMO. La durée de traitement par HAART ou plus spécifiquement celle sous inhibiteur de protéase n'était pas associée à la DMO.

ALTÉRATIONS NEUROCOGNITIVES

Le développement d'altérations cognitives est l'une des manifestations majeures du processus du vieillissement¹³. Il met en jeu des mécanismes similaires à ceux observés parmi des personnes infectées par le VIH présentant des altérations neurocognitives¹⁴. L'effet de l'âge ainsi que celui de l'infection par le VIH semble opérer en synergie sur le développement de ces altérations¹⁵. Wright et coll.¹⁶ ont évalué dans la région pacifique (Thaïlande, Indonésie, Chine, et Malaisie) la prévalence d'altérations neurocognitives, de neuropathies périphériques, et de dépressions, parmi 658 sujets infectés par le VIH (âge moyen de 34 ans, 41 % de femmes, médiane du taux de CD4 de 203 cellules/mm³, 65 % des sujets recevaient un traitement par HAART): 12 % des sujets présentaient une altération neurocognitive modérée ou sévère; 13 % des sujets présentaient une neuropathie périphérique considérée comme probable, et 6 % présentaient une neuropathie périphérique considérée comme certaine; 36 % des sujets atteignaient le score de dépression supérieur à 16 sur l'échelle du CES-D. Un âge élevé, un diagnostic de neuropathie périphérique, un sida déclaré, ainsi qu'un niveau d'éducation inférieur au lycée étaient indépendamment associés à la présence d'altérations neurocognitives. Lopardo et coll.¹⁷ ont cherché à évaluer l'effet des traitements par HAART sur le développement d'altérations cognitives chez des sujets infectés par le VIH avec un taux de CD4 supérieur à 350 cellules/mm³. Les auteurs ont comparé la présence d'altérations neurocognitives (mesurée à l'aide d'un score récemment développé par Saktor et coll.¹⁸, rapide et facile d'utilisation même parmi des non spécialistes en neurologie) entre 158 sujets VIH+ traités par HAART avec une

charge virale inférieure à 1 000 copies/ml et 102 sujets VIH+ n'ayant jamais été traités ou ayant arrêté leur traitement HAART depuis au moins un an. Les deux groupes de sujets étaient comparables en termes d'âge, de niveau d'éducation et de taux de CD4. Aucune différence n'a été

observée sur la moyenne du score de démence entre les deux groupes de patients. Dans le groupe de patients traités, 46 (29 %) avaient un score inférieur à 10 suggérant une démence possible, contre 31 (30 %) dans l'autre groupe. Dans la mesure où le score utilisé n'était pas non plus associé à des facteurs tels que l'âge et le nadir de CD4, les auteurs suggèrent que l'absence d'association entre le traitement et le développement d'altérations cognitives pourrait provenir d'un manque de sensibilité de l'instrument de mesure utilisé.

Kumarpillai et coll.¹⁹ ont étudié l'altération neurocognitive de 116 sujets infectés par le VIH-1 de sous-type C en Inde. Les auteurs ont observé que la rapidité des fonctions motrices et la mémoire auditive étaient corrélées au taux de CD4. Aucune démence VIH ni désordre cognitif moteur mineur n'a été observé.

SÉNESCENCE RÉPLICATIVE ET ATTEINTE DES TÉLOMÈRES

Le processus de vieillissement chez les personnes non infectées, et l'infection par le VIH, présentent des similitudes dans la dégradation du système immunitaire²⁰, en particulier au regard de la sénescence répliquative des cellules lymphocytes T, associée à la maladie d'Alzheimer, aux fractures ostéoporotiques et à la densité minérale osseuse²¹. L'un de ses marqueurs est la réduction de la longueur des télomères de certaines cellules lymphocytes T²² observée de façon similaire entre des personnes infectées par le VIH d'âge moyen de 43 ans, et des centenaires²³. L'activité enzyma-

tique de la télomérase permet de maintenir la longueur des télomères au cours de la répllication cellulaire. De façon inté-

ressante, Reynoso et coll.²⁴ ont montré que l'infection par le VIH entraînait une diminution de l'activité de la télomérase au niveau du compartiment nucléaire des lymphoblastes. Ce résultat, s'il était confirmé, permettrait de mieux comprendre le phénomène d'immunosénescence observé au cours de l'infection VIH²⁵.

DÉGRADATION PHYSIQUE ET FONCTIONNELLE

Plusieurs études comprenant des sujets infectés et non infectés par le VIH se sont attachées à étudier l'ampleur de la dégradation physique et fonctionnelle chez des personnes infectées par le VIH, phénomène par ailleurs largement observé au cours du vieillissement en population générale²⁶.

Dans une cohorte d'usagers de drogues injectables (cohorte ALIVE), Patel et coll. ont étudié le risque de décès selon le fait d'être limité ou non fonctionnellement²⁷. L'échantillon (n=1 269) comportait 35 % de sujets infectés par le VIH, 32 % de femmes, 25 % de sujets de plus de 50 ans, 92 % de sujets d'origine africaine-américaine. Un sujet manifestait au moins une limitation fonctionnelle s'il répondait être très limité à au moins un parmi six items relatifs aux activités de la vie courante. Comparés aux sujets non infectés de moins de 50 ans, les sujets non infectés de plus de 50 ans et les sujets infectés de moins de 50 ans avaient le même risque de présenter au moins une limitation fonctionnelle (respectivement OR=2,4 et OR=2,5); l'OR des sujets infectés de plus de 50 ans comparés aux sujets non infectés de moins de 50 ans était de 4,0. Parmi les sujets infectés par le VIH, et indépendamment du taux de CD4, de l'âge, du sexe, et d'autres facteurs de risque de décès, la présence d'au moins une limitation fonctionnelle était significative-

ment associée au risque de décès. Terzian et coll. ²⁸ ont étudié transversalement les performances physiques des femmes incluses dans la cohorte WIHS (n = 2 065, dont 74 % de femmes infectées) à l'aide de la vitesse de marche (mesurée par le temps de marche sur une longueur de 3 ou 4 mètres) et de la force dans le poignet (mesurée à l'aide d'un dynamomètre). Les femmes étaient d'origine africaine-américaine dans 58 % des cas, avaient plus de 50 ans dans 12 % des cas ; parmi les femmes infectées, 90 % avaient déjà reçu un traitement antirétroviral, et 32 % avaient déclaré un sida. Comparées aux femmes non infectées, et après ajustement sur des facteurs tels que l'âge, le niveau d'éducation, l'origine ethnique et l'indice de masse corporelle, les femmes infectées et ayant déclaré un sida avaient une vitesse de marche moins élevée et une force dans le poignet plus faible ; aucune différence sur ces deux mesures n'avait été observée entre les femmes non infectées et celles infectées mais sans sida. Parmi les femmes infectées, comparées à celles dont le nadir des CD4 était supérieur à 500 cellules/mm³, seules celles avec un nadir inférieur à 100 avaient une vitesse de marche et une force dans le poignet moins élevées. La présence d'un sida, un faible indice de masse corporelle, un faible niveau d'éducation et un âge plus élevé étaient significativement associés à de faibles performances physiques. Desquilbet et coll. ont étudié longitudinalement dans une cohorte d'hommes homosexuels/bisexuels (cohorte MACS) la fréquence d'apparition de signes de « fragilité » selon le taux de CD4 et 3 périodes calendaires (1994-1995, 1996-1999, et 2000-2005) ²⁹, ainsi que le risque de sida ou décès après initiation d'un traitement par HAART selon la présence de « fragilité » à la mise au traitement ³⁰. La « fragilité » est un syndrome clinique associé à l'âge, et identifie un sous-groupe de sujets à risque d'hospitalisation, de chute, de handicap dans les tâches de la vie quotidienne, et de décès ³¹. Les auteurs ont tout d'abord

observé que les sujets infectés par le VIH manifestaient un syndrome de fragilité plus de 10 ans plus tôt que les sujets non infectés. Parmi les sujets infectés (n = 1 046), le syndrome de fragilité était significativement associé au taux de CD4 lorsque celui-ci était inférieur à 350 cellules/mm³, indépendamment de facteurs tels que l'âge, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, la déclaration d'un sida, et la période calendaire. L'effet initial de la période calendaire dans le modèle univarié (risque plus important de présenter un syndrome de fragilité en 1994-1995 par rapport à 2000-2005) disparaissait après ajustement sur le taux de CD4. Enfin, parmi les sujets infectés ayant initié un traitement par HAART et sans sida à l'initiation du traitement (n = 530), les sujets « fragiles » à l'initiation du traitement étaient plus à risque de présenter un sida ou de décéder par la suite, comparativement aux sujets non « fragiles », y compris après ajustement sur le taux de CD4, la charge virale, l'âge, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation et les revenus (RR = 1,9).

LE MOT DE LA FIN

Avant 1996, la faible espérance de vie des personnes infectées par le VIH ainsi que le jeune âge à la contamination des populations à risque conduisait à une population infectée relativement jeune. Aujourd'hui, compte tenu, entre autres, des succès de la multithérapie allongeant considérablement l'espérance de vie des personnes infectées, la proportion de sujets âgés de plus de 50 ans parmi la population infectée a plus que doublé par rapport à 1994 aux États-Unis ³². Dans un tel contexte de redistribution de la pyramide des âges dans une population infectée par le VIH et ayant accès aux traitements, le train publié par Coffin dans la revue *AIDS* en 1996 représentant le cours de l'infection par le VIH ³³ peut désormais en cacher un autre : le processus de vieillissement. Même si, par définition, ce processus commence dès la naissance, la morbidité qui lui est associée ne commence à se

manifestar en population générale qu'à partir d'environ 65 ans, seuil à partir duquel la majorité des enquêtes de cohorte dans le domaine de la gériatrie recrute leurs sujets. La Conférence de Toronto, bien que discrète en termes de communications orales sur le sujet, a donné l'occasion de montrer à un public *a priori* non averti, que les compétences diverses dans le domaine de la gériatrie allaient devoir, dans un proche avenir, être sollicitées afin de répondre à de nouveaux besoins en termes de prise en charge clinique et thérapeutique.

1 - *HIV/AIDS Surveillance Report, 2004 : Centers for Disease Control and Prevention, 2006*

2 - Shah S. et al., « HIV and Aging », *Curr Infect Dis Rep*, 2006, 8, 241-7

3 - Zablotsky D. et al., « Risk factors and HIV transmission to midlife and older women : knowledge, options, and the initiation of safer sexual practices », *JAIDS*, 2003, 33 Suppl 2, 122-30

4 - Linsk N.L. et al., « HIV/AIDS prevention and care services and services for the aging : bridging the gap between service systems to assist older people », *JAIDS*, 2003, 33 Suppl 2, 243-50

5 - Shisana O., « People aged 50 years and older : the neglected group in HIV surveillance and HIV prevention », *MOPE0437*

6 - Smit C. et al., « Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion », *AIDS*, 2006, 20, 741-9

7 - Bonnet F. et al., « Causes of severe morbidity in HIV-infected patients. Aquitaine cohort 2000-2004 : the importance of bacterial infections, cardio-vascular, digestive, and psychiatric morbidity », *MOPDB02*

8 - O'Dell MW. et al., « Levinson SF, Riggs RV. Focused review : psychiatric management of HIV-related disability », *Arch Phys Med Rehabil*, 1996, 77, 66-73

9 - Hernandez Quero J. et al., « Alterations in bone turnover in HIV-positive patients », *Infection*, 1993, 21, 220-2

10 - Yin M.T. et al., « Low Bone Mineral Density, HIV Infection, and Women : Fracture or Fiction? », *CID*, 2006, 42, 1021-3
et voir Desquilbet L., « Infection VIH et densité osseuse », *Transcriptases*, 127

- 11 - Klein R.S. et al., « A prospective study of fracture rates in older men with or at risk for HIV infection », MOPE0287
- 12 - Guillemi S. et al., « High prevalence of reduced bone mineral density in HIV positive individuals » WEPE0146
- 13 - Petersen R.C., « Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease », *Neuro Clin*, 2000,18,789-806
- 14 - Valcour V.G. et al., « Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms », *AIDS*, 2004,18 Suppl 1, 79-86
- 15 - Goodkin K. et al., « Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality », *J Clin Epidemiol*, 2001, 54 Suppl 1, 35-43
- 16 - Wright E. et al., « Neurocognitive impairment, symptomatic peripheral neuropathy and depression are highly prevalent in HIV-infected outpatients within the Asia Pacific region: findings of the Asia Pacific NeuroAIDS consortium (APNAC) study », MOAB0302
- 17 - Lopardo G. et al., « No evidence of difference in neurological performance assessed by the International HIV dementia scale between patients with preserved immunity with and without HAART », THPE0074
- 18 - Sacktor NC. et al., « The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia », *AIDS*, 2005,19, 1367-74
- 19 - Kumarpillai G. et al., « Changes in neuropsychological functioning with progression of disease in seropositive HIV-1-infected subjects from south India – a longitudinal study », MOPE0481
- 20 - Appay V. et al., « Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? », *Trends Immunol* 2002, 23, 80-5
- 21 - Effros RB., « From Hayflick to Walford: the role of T cell replicative senescence in human aging » *Exp Gerontol*, 2004,39, 885-90
- 22 - Campisi J. et al., « Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection », *Exp Gerontol*, 2001, 36, 1619-37
- 23 - Effros RB. et al., « Shortened telomeres in the expanded CD28-CD8+ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis », *AIDS*, 1996,10, 17-22
- 24 - Reynoso R. et al., « HIV-1 infection downregulates cellular telomerase activity at nuclear compartment of lymphoblastoid T cells », WEPE0016
- 25 - Pommier JP. et al., « Immunosenescence in HIV pathogenesis », *Virology*, 1997,231, 148-54
- 26 - Aijanseppa S. et al., « Physical functioning in elderly Europeans: 10 year changes in the north and south: the HALE project. », *J Epidemiol Community Health*, 2005,59, 413-9
- 27 - Patel K. et al., « Association of functional limitations with HIV infection and mortality among injection drug users », MOPE0282
- 28 - Terzian A. et al., « Physical functioning in HIV-negative and HIV-positive women in the Women's Interagency HIV Study », MOPE0300
- 29 - Desquilbet L. et al., « Relationship between frailty and CD4+ T cell count in HIV-1 infection », MOPE0291
- 30 - Desquilbet L. et al., « Frailty and time from HAART initiation to AIDS or death », MOPE0338
- 31 - Ferrucci L. et al., « Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report », *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52, 625-34
- 32 - *HIV/AIDS Surveillance Report*, 1994: Centers for Disease Control and Prevention, 1994
- 33 - Coffin JM., « HIV viral dynamics », *AIDS*, 1996, 10 Suppl 3, 75-84

SOINS PALLIATIFS ET QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS VIH

Christian Mouala
Inserm U720

Un symposium était consacré aux soins palliatifs du VIH dans les pays à ressources limitées. Une occasion de faire reconnaître les soins palliatifs comme partie intégrante du continuum des soins dans la prise en charge globale du VIH.

L'Organisation mondiale de la santé¹ donne des soins palliatifs la définition suivante : « Une approche qui améliore la qualité de vie des patients et de leur famille qui font face au problème associé à la maladie constituant un danger de mort, par la prévention et le soulagement de la souffrance au moyen de l'identification précoce, de l'évaluation irréprochable et du traitement de la douleur et d'autres problèmes d'ordre physiques, psychosocial et spirituel. »

Dans l'infection à VIH, toujours selon l'OMS, « les soins palliatifs sont une composante essentielle des soins globaux que nécessitent les personnes atteintes du VIH/sida en raison des divers symptômes qu'elles peuvent présenter, tels que la douleur, la diarrhée, la nausée, la faiblesse, etc. Au niveau communautaire, le manque de soins palliatifs place un fardeau inutile sur les ressources de l'hôpital ou de la clinique. »

DÉVELOPPER LA FORMATION

A Toronto, un symposium était consacré aux approches nouvelles en matière de soins palliatifs dans le suivi du sida, en partant du constat que cette approche

était trop souvent laissée de côté dans les pays à ressources limitées².

Richard Harding³ a décrit l'importance de l'éducation à tous les niveaux pour former des professionnels de santé possédant les compétences appropriées. Il est essentiel que les soins palliatifs soient fournis par une équipe multidisciplinaire qui comprend des médecins, des infirmières, des travailleurs sociaux, des conseillers ainsi que des psychologues, afin de répondre à tous les besoins des patients et de leur famille, qu'ils soient sociaux, psychologiques ou physiques.

Les soins palliatifs sont essentiels à toute stratégie de santé publique. En effet, la formation ainsi que l'accès à la morphine orale peu coûteuse ont rendu les soins palliatifs abordables et faciles à fournir. Ils peuvent être prodigués par tous les membres d'une équipe soignante, dès le moment du diagnostic. La vision traditionnelle des soins palliatifs comme domaine spécialisé offert au patient à la fin de sa vie a en effet changé. On constate que l'objectif consiste de plus en plus à offrir une palliation à partir du moment du diagnostic (figure 1).

ACCÈS POUR TOUS

Pour Liz Gwyther⁴, l'accès aux soins palliatifs dans le suivi du VIH permet de soulager les patients et d'améliorer le bien-être (évaluation holistique). Les per-

sonnes peuvent bien répondre au traitement antirétroviral, mais estimer qu'elles ont une mauvaise qualité de vie.

Les soins palliatifs peuvent améliorer la qualité de vie des patients atteints du VIH en gérant :

- les infections pouvant survenir en raison de la prise de médicaments, afin de renforcer le système immunitaire ;
- les symptômes associés aux antirétroviraux ;
- les maladies pouvant survenir à mesure que l'espérance de vie augmente, comme la maladie cérébrovasculaire ou l'insuffisance hépatique ;
- les soins de fin de vie lorsque la maladie avancée du VIH se manifeste tardivement chez un patient.

UN CONTINUUM

Les modèles de l'Afrique du Sud et de l'Ouganda ont été présentés, ainsi que les résultats de l'Association panafricaine de Soins Palliatifs (APCA) qui regroupe l'Ouganda, le Nigeria, le Malawi, l'Éthiopie, le Rwanda et la Tanzanie. L'APCA a pour objectif principal la mise en place des services des soins palliatifs et de rendre ces soins accessibles à tous. Faith Mwangi-Powell⁵ de l'APCA a fait le point sur la croissance des soins palliatifs dans les pays disposant de peu de ressources, et a présenté l'expérience de son organisation, qui a permis à de nombreuses personnes atteintes de maladies progressives d'accéder à des soins de soutien ainsi qu'à des soins de contrôle

de la douleur et autres symptômes. Elle a souligné qu'il était difficile de répondre à tous les besoins du patient et de sa famille en l'absence de systèmes de santé stables.

Dans ce modèle de prestation de soins aux malades hospitalisés, les soins palliatifs ont évolué, et ils sont désormais présents dans les régions rurales grâce à des activités de mobilisation et à la formation des travailleurs communautaires, dont certains délivrent même des médicaments au moyen de véhicules (équipes mobiles) qui offrent des services le long des routes.

Par ailleurs, ces soins palliatifs ont vu le jour à l'aide d'activités de plaidoyer, surtout en matière de sécurité de l'accès aux opiacés.

L'exemple réussi de l'Ouganda, qui possède un programme de médicaments essentiels, et qui a révisé ses lois restrictives sur les médicaments, montre que des infirmières formées en soins palliatifs peuvent prescrire et administrer de la morphine orale à domicile.

L'un des déterminants de ce succès réside dans les séances de formation,

formelles et informelles, avec des médecins ougandais expérimentés, qui ont permis d'aborder les problèmes liés à l'utilisation de la morphine, notamment la dépendance et l'intolérance.

UNE NOTE D'ESPOIR

Cette session dans son ensemble a mis un accent particulier sur la prise en charge de la douleur et la détresse psychologique dans le continuum de soins par le biais des soins palliatifs. Une stratégie à 4 volets est proposée :

la formation du personnel de santé sur la prestation de soins palliatifs, le caractère multidisciplinaire dans l'offre de ces soins, la disponibilité des médicaments, et enfin la nécessité d'inclure les soins palliatifs dans les politiques de santé nationales.

Bien que d'énormes progrès aient été réalisés, la prestation de soins demeure inadéquate et sa couverture est inégale. Les services qui ont innové dans le domaine offrent de précieuses leçons sur la façon de prodiguer des soins palliatifs à toutes les personnes qui en ont besoin.

LA FORMATION AINSI QUE L'ACCÈS À LA MORPHINE ORALE PEU COÛTEUSE ONT RENDU LES SOINS PALLIATIFS ABORDABLES ET FACILES À FOURNIR

1 - www.who.int/hiv/topics/palliative/care/en

2 - Symposium « Palliative care and HIV/AIDS in resource constrained settings – new approaches and evidence », WESY05

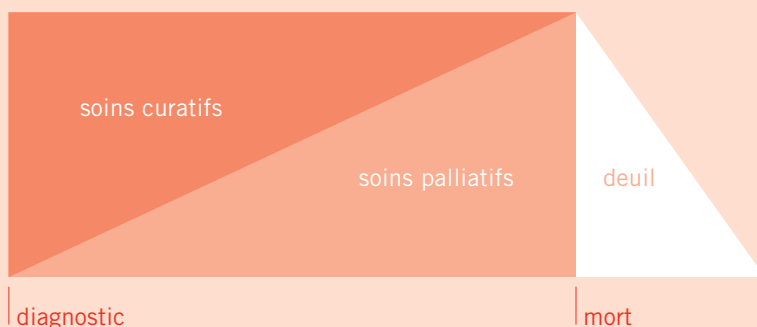
3 - Harding R. et al., « Clinical and epidemiological evidence for palliative care and how it interfaces with ARVs », WESY053

4 - Gwyther L. et al., « South African achievements and model of integration », WESY052

5 - Mwangi-Powell F. et al., « Pan-African achievements through advocacy and education », WESY051

Figure 1. Intégration des soins palliatifs dans le traitement des maladies progressives

Source Richard Harding



COINFECTION AVEC LES HÉPATITES B ET C

Dominique Salmon-Céron
Service de médecine interne,
Hôpital Cochin (Paris)

Le thème des coinfections avec les virus des hépatites B et C n'a fait l'objet que d'une seule session lors de la Conférence.

Plusieurs participants se sont émus de cette faible représentation, et un message clair a été envoyé à l'IAS pour que ce sujet prioritaire soit mieux abordé lors des prochains congrès.

PRÉVALENCE DES HÉPATITES B ET C

en Afrique

Plusieurs études^{1,2} ont évalué la prévalence des hépatites C et B en Afrique. Si la prévalence de l'hépatite C est généralement basse, de l'ordre de 1 %, celle de l'Ag-HBs avoisine les 12 à 15 %. Cependant, la prévalence du VHC peut être beaucoup plus élevée dans certaines régions. Ainsi, dans une étude réalisée à Zanzibar en Tanzanie³ où l'épidémie VIH touche des usagers de drogues ayant une pratique d'échanges de sang après injection, la prévalence du VHC atteint 15 %, et 10,4 % des toxicomanes sont coinfectés par le VIH et le VHC. De même, au Nigeria, C. Oparango a retrouvé une prévalence du VHC de 6,7 % dans une cohorte de 383 patients initiant leur traitement antirétroviral⁴.

**EN AFRIQUE,
LA PRÉVALENCE DU VHB
AVOISINE LES 12 À 15 %**

en Asie

A Taiwan, une étude portant sur 2 979 patients asiatiques porteurs du VIH⁵ a révélé une prévalence de 10,4 % pour le VHC comme pour l'Ag-HBs.

En Thaïlande, deux études ont présenté des résultats un peu différents. A l'occasion d'un dépistage effectué en dispensaire par la Croix Rouge thaïlandaise, une prévalence de 10,3 % de l'Ag-HBs a été rapportée par T. Pankam⁶ parmi 663 patients nouvellement dépistés VIH+, tandis qu'elle était de 5,2 % dans une cohorte de 307 patients initiant un traitement antirétroviral⁷.

en Europe de l'Est

Irina Eramova⁸, du bureau régional Europe de l'OMS, a présenté des statistiques alarmantes concernant la prévalence de l'hépatite C en Europe de l'Est – qui avoisine 80 % en Russie, contrastant avec la quasi-absence de prise en charge de l'hépatite C pour plusieurs raisons (absence de légalisation de la substitution par la méthadone ou la buprénorphine, absence d'infrastructure de virologie pour les hépatites, coût des médicaments à la charge des patients...).

L'OMS a rédigé trois protocoles visant à aider les pays les plus concernés : l'un sur la prise en charge de l'hépatite C, le second sur la prise en charge de l'hépatite B, et le troisième sur la prévention et la vaccination contre l'hépatite A et B. Ils seront diffusés dès septembre 2006 en plusieurs langues et disponibles sur le site de l'OMS.

HÉPATITE C

Hépatite aiguë

L'équipe russe d'Alexei Kruk⁹ a présenté les résultats d'un traitement de 6 mois par interféron pégylé $\alpha 2b$ (1,5 mg/kg/semaine) et ribavirine (800 mg/j) dans l'hépatite aiguë. Parmi les 32 patients coinfectés par le VIH et le VHC inclus, 88 % étaient des usagers de drogues, le taux médian de CD4 était de 413/mm³, et 81 % étaient sous antirétroviraux. Le traitement était initié à S12 en cas d'ARN-VHC positif et le taux de réponse virologique soutenue était de 75 % pour l'ensemble de la cohorte (67 % en cas de génotype 1 et 4 et 78 % en cas de génotype 2 ou 3). Cette nouvelle étude ouverte confirme l'intérêt d'un traitement précoce de l'hépatite C aiguë chez les usagers de drogues, mais ne permet pas de prouver que la bithérapie est supérieure à la monothérapie par interféron pégylé seul.

INFECTION CHRONIQUE « OCCULTE »

G. Chamie¹⁰ a étudié les facteurs de risque d'infection VHC dite « occulte » au sein d'une cohorte de 869 sujets émanant de 4 études différentes et testés pour être non porteurs d'Ac-antiVHC. Chez 15 sujets, une présence d'ARN-VHC en l'absence d'Ac-antiVHC a été mise en évidence, qui était corrélée à un taux de CD4 bas < 200/mm³ (OR = 2,8; IC_{95%} [1,36; 5,77]), à un âge élevé et au fait d'être usager de drogues par voie intraveineuse.

CIRRHOSE

L'équipe canadienne de M. Klein ¹¹ a étudié de façon prospective l'évolution du score APRI chez 540 patients mono-infectés par le VIH et 133 patients co-infectés par le VIH et le VHC. Ce score simple (AST/limite supérieure du taux normal d'ASAT rapporté au taux de plaquettes) est prédictif de la fibrose au cours de la mono-infection.

À l'inclusion, le score APRI était plus élevé chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC (1,04 *versus* 0,52 ; $P < 0,0001$). Après une durée médiane de suivi de 4,7 ans, une association significative entre l'évolution de la fibrose (en particulier la durée d'exposition aux IP boostées et au D4T) a été observée.

L'équipe espagnole de F.M. Brun ¹² a étudié les facteurs de risque de décès de façon prospec-

tive dans une cohorte de 91 patients cirrhotiques. Étaient associés à un risque accru de

décès : l'hémoglobine, le taux d'ASAT, la natrémie, le score de Meld, l'aldostérone et l'activité rénine plasmatique en analyse bivariable ; et en analyse multivariable l'hémoglobine de même que l'activité rénine plasmatique. En plus des facteurs liés à l'insuffisance hépatocellulaire reflétés par le score de Child, cette étude montre que des facteurs hémodynamiques sont également associés à la mortalité.

RIBAVIC ANRS HC 02

Une présentation française de Fabrice Carrat ¹³ a évalué les facteurs liés à la survenue d'une maladie terminale du foie (décompensation hépatique conduisant à l'hospitalisation, cancer du foie ou décès) chez les 247 patients de la cohorte Ribavac (voir encadré).

APRICOT

J. Sasadeusz ¹⁴ a étudié l'impact de la fibrose sur la tolérance et l'efficacité du traitement de l'hépatite C dans une sous-

Tableau 1. Réponse au vaccin VHB chez 145 patients co-infectés VIH-VHB

	taux > 10 UI/mL	taux > 100 UI/mL
CD4 > 500/mm ³	66%	24%
CD4 200-500/mm ³	45%	30%
CD4 < 200/mm ³	33%	11%

étude d'Apricot. Le stade de fibrose était déterminé à l'inclusion dans l'essai par le score d'Ishak. L'étude a porté sur 257 patients, inclus dans le bras interféron pégylé + ribavirine, porteurs d'un génotype 1, 2 ou 3, et ayant eu une évaluation de la fibrose à l'inclusion. Le taux de réponse virologique soutenue était plus élevé – mais de façon non significative –

pour les patients ayant un score de fibrose bas (0-4) que pour ceux ayant un score élevé (5-6). Cet effet a été observé quel que soit le génotype. Cette meilleure réponse virologique au traitement pour les stades de fibrose peu avancés est un argument en faveur d'un traitement précoce de l'hépatite C.

TRANSPLANTATION

M. Roland ¹⁵, des États-Unis, a décrit le suivi à 3 ans de patients co-infectés par le VIH et le VHC, transplantés hépatiques ou rénaux. La probabilité de survie à 3 ans était globalement satisfaisante, mais meilleure pour les transplantations rénales (93,8%) que pour les transplantations hépatiques (71,6%). Le taux de rejet était également plus bas pour les transplantations rénales (18,2%) que pour les transplantations hépatiques (26,7%). Le principal problème était la rechute du VHC, responsable de deux décès par cirrhose chez les transplantés hépatiques.

HÉPATITE B

Dans une étude ¹⁶ de modeste envergure puisque qu'elle ne portait que sur 7 patients cirrhotiques co-infectés par le

VIH et le VHB, Matthews a cependant montré qu'un traitement prolongé par ténofovir permettait d'améliorer de façon significative les marqueurs de cirrhose tels que l'albumine, la bilirubine ou le TP après 27 mois de traitement en moyenne. S. Emmet ¹⁷, du Royaume-Uni, a évalué rétrospectivement la réponse au vaccin hépatite B chez 145 homosexuels masculins porteurs du VIH. Les sujets porteurs d'Ac-antiHbc ou antérieurement vaccinés étaient exclus. Les données des sujets ayant reçu une dose standard à 0, 1 et 6 mois ont été analysées, ainsi que celles des sujets ayant reçu un boost en raison d'un taux d'Ac-antiHB < 10 UI/mL après 3 injections.

Les taux de réponse dépendaient du taux de CD4 (voir tableau 1).

Parmi les 18 patients non répondeurs malgré une vaccination complète, les rappels ont permis d'obtenir une réponse chez 25% d'entre eux, mais au moins 2 rappels ont été nécessaires dans 40% des cas.

Les auteurs concluent qu'il est probablement utile de proposer des rappels aux sujets non répondeurs, en particulier à ceux qui ont été vaccinés alors que leur taux de CD4 était < 200/mm³.

Enfin, dans une étude espagnole portant sur 81 patients porteurs de l'Ag-HBs, B. Ramos ¹⁸ a observé une plus grande fréquence du génotype A chez les personnes infectées par voie sexuelle et du génotype D chez les patients contaminés par toxicomanie. Le génotype D était associé à une fréquence plus élevée de mutants précoces (Ag-HBe négatif) que le génotype A.

**LA PRÉVALENCE ALARMANTE
DU VHC EN EUROPE DE L'EST
CONTRASTE AVEC
LA QUASI-ABSENCE
DE PRISE EN CHARGE**

- 1 - Rouet F. et al., « Prevalence of hepatitis C virus (HCV) and chronic hepatitis B virus (HBV) infections among human immunodeficiency virus type-1-infected children, Abidjan, Côte d'Ivoire », WEPE0057
- 2 - Nyirenda M. et al., « The prevalence of HIV-1, hepatitis B (HBV), hepatitis C, (HCV), and co-infections amongst in-patients in a large African teaching hospital », WEPE0060
- 3 - Dahoma M. et al., « Prevalence of HIV, hepatitis B & C and syphilis infection substance users in Zanzibar Tanzania », WEAX0104
- 4 - C. Oparango et al., « Hepatitis B and C virus coinfection in people living with HIV/AIDS », CDB043
- 5 - Zhou J. et al., « Hepatitis B and C virus coinfection among patients with HIV in treat Asia HIV observational database », TUAB0302
- 6 - Pankam T. et al., « HIV/HBV co-infection in a large VCT centre in Bangkok », CDB0349
- 7 - Mitchai M., « Coinfection of HIV/HCV and HIV/HBV among HIV-infected patients in Khon Kaen province, Thailand », CDB0354
- 8 - Eramova I. et al., « Reducing HIV/hepatitis co-infection in Europe », WEAX0105
- 9 - Kruk A. et al., « Efficacy of a 24 week course of acute HCV treatment with peg-interferon a-2b and ribavirin in HIV-infected patients », WEAX0102
- 10 - Chamie G. et al., « Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV-infection », WEPE0046
- 11 - Klein M. et al., « Protease inhibitor based HAART is associated with progression of liver fibrosis in HCV co-infection », WEPE0049
- 12 - Brun F.M. et al., « Mortality predictive factors in HIV-HCV co-infected patients with cirrhosis. A multicenter analysis », CDB0329
- 13 - Carrat F. et al., « Three years assessment of the risk of end-stage liver disease in HIV/HCV co-infected patients treated for a chronic HCV infection », TUAB0301
- 14 - Sasadeusz J. et al., « Effect of baseline fibrosis on the safety and efficacy of peginterferon α -2a (40KD) (Pegasys[®]) plus ribavirin (Copegus[®]) in HIV-HCV co-infected patients », WEPE0040
- 15 - Roland M. et al., « HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes », WEPE0052
- 16 - Matthews G. et al., « Reversal of end stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir », WEPE0047
- 17 - Emmett S. et al., « Response of hepatitis B vaccination in HIV positive homosexual men », WEPE0045
- 18 - Ramos B. et al., « Virological profile of hepatitis B virus (HBV) infection in HIV/HBV-co-infected patients », CDB0340

RIBAVIC ANRS HC 02

Firouzé Bani-Sadr au nom de l'équipe Ribavic ANRS HC 02 a présenté la suite logique de cet essai thérapeutique, sous forme d'une cohorte suivie prospective de 247 patients, cohorte débutée six mois après la dernière visite de l'essai Ribavic.

La médiane de suivi de cette cohorte était de 30 mois et l'objectif prioritaire était d'étudier les facteurs de risque de décompensation hépatique (ELD pour End-Stage Liver Disease) correspondant soit à une décompensation hépatique suivie d'hospitalisation, soit à une transplantation hépatique, soit à un carcinome hépato-cellulaire ou un décès. A l'inclusion, 36 % des patients avaient une fibrose classée F3-F4 dans le score de METAVIR et 29 % avaient une réponse virologique soutenue.

En analyse actuarielle (Log-rank test), sans que cela soit strictement significatif, il existe une « tendance » liant le fait d'avoir une réponse virologique soutenue et celui de ne pas avoir de complication hépatique de type ELD ($P=0,051$). A ce titre, aucun événement n'est apparu chez les 25 patients au stade de fibrose F3-F4 ayant obtenu une réponse virologique soutenue. Globalement, on a observé 0 % d'ELD chez les répondeurs au traitement *versus* 8 % chez les non-répondeurs ($P=0,051$). Plus encore, ce taux était de 2 % pour les stades initiaux de fibrose F1-F2 *versus* 12 % pour les stades F3-F4. Cette étude est la première qui montre, probablement par défaut de puissance, en termes de patient-années, une tendance associant la réponse virologique soutenue et un moindre risque de complications hépatiques chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC. En dehors du stade initial de fibrose hépatique et de la réponse virologique soutenue, aucun facteur lié au VIH ou au VHC n'a encore été identifié dans cette étude. - GP

Carrat F., Bani-Sadr F., « Three years assessment of the risk of end-stage liver disease in HIV/HCV co-infected patients treated for a chronic HCV infection », TUAB0301

CANCER ANAL

Christophe Piketty a présenté un travail réalisé sur la base de données françaises (FHDH) du DMI-2 qui inclut 74 446 patients infectés par le VIH en France. Le but de cette étude était de préciser le taux d'incidence de cancer anal comparativement dans trois périodes différentes :

– 1992 - mars 1996 (période pré-HAART),
– avril 1996 - 1998 (période de début des HAART),

– 1999 - 2003 (période la plus récente). Les résultats révèlent une augmentation importante de l'incidence des cancers anaux (respectivement 8,6-11,7-33,8 pour 100 000 personne-années pour les trois périodes).

Ce travail a permis d'identifier 92 cas de cancer anal dont 84 chez les hommes et 8 chez les femmes. Au moment du diagnostic, 71 patients (77 %) étaient sous HAART avec une durée médiane de traitement de 65 mois ($IC_{95\%}$ [44 ; 77]).

En première analyse, ce travail, sur un effectif tout à fait conséquent, suggère l'absence d'effets bénéfiques des HAART sur la survenue des cancers anaux, et étaye l'idée d'un programme de prévention et de dépistage spécifique de ces cancers chez les personnes infectées par le VIH avec ou sans traitement antirétroviral. Mais aussi du dépistage et de la prise en charge spécifique de l'infection HPV, à laquelle ces cancers sont liés. Ceci soulève la question de la qualité de la réponse immunitaire muqueuse aux HAART notamment vis-à-vis du papillomavirus. - GP

Piketty C., « Dramatic increase in the incidence of anal cancer despite HAART in the French Hospital Database of HIV », TUAB0305

VESPA

L'équipe de Vespa a rapporté jusqu'à 9 communications affichées ou orales nées dans le sillage de cette étude ANRS.

Anne-Déborah Bouhnik ¹ a analysé les facteurs associés à la prise de risque sexuel dans les couples sérodifférents. L'équipe de Vespa a retenu comme définition de la « prise de risque sexuel » le fait de rapporter un rapport sexuel, au moins une fois sans préservatif, avec le partenaire habituel, dans les 12 mois précédents l'enquête. 745 hétérosexuels et 363 homosexuels ont été inclus dans l'étude, 82 % d'entre eux étaient sous HAART et 68 % avaient une charge virale VIH indétectable.

Les rapports sexuels non protégés avec le partenaire habituel étaient rapportés dans 17 % des cas chez les homosexuels et 29 % des cas chez les hétérosexuels : une proportion d'ailleurs suffisamment importante pour avoir fait l'objet d'une diapositive alarmiste à la session des rapporteurs en clôture de la Conférence. Chez les homosexuels, les facteurs de risque indépendants de relations sexuelles non protégées étaient : l'absence de révélation de la séropositivité au partenaire, une forte alcoolisation occasionnelle, ainsi que le bas niveau d'éducation. Chez les hétérosexuels, le fait, pour les femmes, de déclarer un antécédent de consommation de drogue, ainsi que le fait, pour les hommes ou les femmes, de déclarer le désir d'avoir un enfant ou une situation financière péjorative, s'avéraient indépendamment associés à la pratique du sexe non protégé. Cette étude confirme que chez les hétérosexuels sérodifférents, les conditions économiques et sociales jouent un rôle majeur dans la prise de risque.

Vespa a donné aussi des informations très importantes sur les facteurs associés aux dysfonctionnements sexuels chez les patients VIH traités ². Sur les 2 932 patients inclus dans Vespa, 1 343 ont été inclus dans une sous-étude sur les dysfonctions sexuelles ; le nombre de rapports sexuels médian rapporté était de 5 (3-10) dans les 4 semaines précédant

l'enquête. Un dysfonctionnement sexuel était rapporté dans 33 % des cas par les patients de cette enquête. Après ajustements multiples les facteurs associés à cette dysfonction sexuelle étaient : la discrimination venant des amis et/ou des partenaires sexuels, et la lipodystrophie. L'équipe de Vespa a par ailleurs étudié la prévalence et les facteurs associés aux tentatives de suicide dans la population de 2 932 personnes vivant avec le VIH : 3 % avaient effectué une tentative de suicide parmi lesquels 12 % avaient faits plusieurs tentatives. L'analyse multivariée retrouve un certain nombre de facteurs de risque : le fait d'être du sexe féminin (OR = 1,33 [1,06 ; 1,68]), l'âge jeune (0,65 [0,57 ; 0,75]), le fait d'être né en France (0,50 [0,38 ; 0,67]), le fait de rapporter des difficultés financières (0,57 [1,38 ; 1,78]).

Qui plus est, les personnes ayant rapporté des tentatives de suicide étaient plus fréquemment avec des CD4 < 200 (0,70 [0,54 ; 0,93]) et plus souvent lipodystrophiques (1,61 [1,29 ; 1,91]). Ces éléments sont probablement à utiliser dans le cadre de campagnes ciblées de prévention du suicide chez les personnes séropositives ayant bénéficié des HAART.

- GP

1 - Bouhnik A.D., « Unsafe sex in steady partnership among HIV-infected patients : evidence from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (VESPA/ANRS2003) », WEAC0101

2 - Bouhnik A.D., « Sexual dysfunction in HIV-infected patients in France-results of a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA) », TUAD0103

3 - Bouhnik A.D., « Suicide attempts among a representative sample of HIV-infected patients », THPE0786

SANTÉ PUBLIQUE

Personnels soignants face au sida : agir contre la pénurie
Mélanie Heard

Stratégies de dépistage et relations entre soignants et soignés
Pascal Revault

Tuberculose : le « talon d'Achille » de la lutte contre le VIH
Mélanie Heard

PERSONNELS SOIGNANTS FACE AU SIDA : **AGIR CONTRE LA PÉNURIE**

Mélanie Heard
Pistes (Paris)

Un sujet majeur a émergé lors de la Conférence de Toronto : la pénurie des personnels de santé dans les pays les plus affectés par l'épidémie constitue une contrainte qui entrave l'élargissement de la prise en charge des personnes séropositives.

Ce problème est devenu l'un des axes de communication de tous les acteurs présents à Toronto, qu'ils soient institutionnels, scientifiques et cliniciens, ou activistes. Une image restera des sessions plénières de cette Conférence : chaque matin, aux premiers rangs, des activistes africaines réclamant des infirmières pour leurs pays aux cris de : « *we want nurses, open your purses (nous voulons des infirmières, ouvrez vos porte-monnaie)* ». Toronto a également été l'occasion pour l'OMS de lancer son plan d'action contre la pénurie des ressources humaines dans le secteur de la santé ¹.

PÉNURIE

La pénurie des personnels soignants est mondiale, mais elle se fait ressentir de la façon la plus aiguë dans les pays où les menaces sur la santé publique sont les plus graves. L'OMS estime à plus de 4 millions le nombre des professionnels de la santé nécessaires pour répondre à ce manque, et le déficit mondial en médecins, infirmières et sages-femmes, en particulier, s'élève à au moins 2,4 millions de personnes. Selon l'OMS, la crise concerne surtout 57 pays, dont l'Inde, le Bangladesh, et l'Indonésie, mais c'est l'Afrique subsaharienne qui est confron-

tée aux plus graves difficultés (voir carte). Avec 11 % de la population mondiale et 24 % de la charge de morbidité, la région ne compte que 3 % des personnels de santé dans le monde, représentant moins de 1 % des dépenses mondiales de santé. A l'opposé, la région OMS des Amériques, avec 10 % de la charge mondiale de morbidité, compte 37 % des personnels de santé et dépense plus de 50 % des sommes mondiales allouées au secteur de la santé.

Le problème concerne aussi la répartition des ressources humaines de la santé à l'intérieur des pays, la crise touchant principalement les zones rurales. En effet, bien que, en moyenne, la moitié de la population vive dans les zones rurales, plus de 75 % des médecins et de 60 % des infirmières exercent dans les zones urbaines.

CAUSES

Parmi les causes de cette pénurie en personnels de santé, on relève l'insuffisance des salaires et la dureté des conditions de travail, le manque de formation et l'émigration.

Mais l'épidémie de sida est par elle-même l'une des principales causes du déficit des personnels soignants ; à la fois parce qu'elle est à l'origine d'une surmortalité et d'une perte de productivité chez les soignants, et aussi parce qu'elle opère comme un facteur de démoralisa-

tion des personnels, et de perte d'attractivité de la profession dans les pays durement touchés.

En premier lieu, les personnels de santé sont eux-mêmes très exposés au VIH – et à la mort. On estime qu'au Botswana, entre

1999 et 2005, 17 % du personnel de santé est mort du sida. Sans une action appropriée, les projections indiquent que 40 %

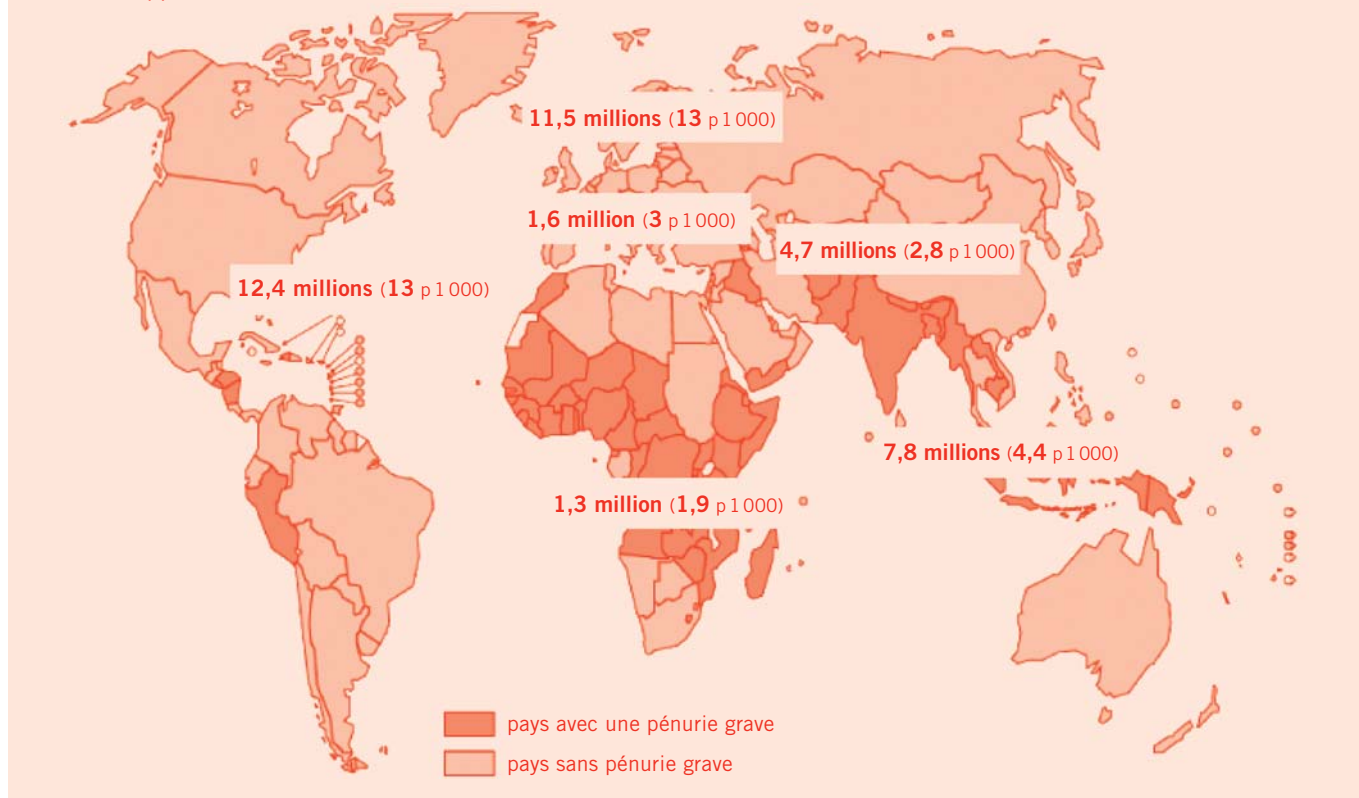
AVEC 24 % DE LA CHARGE DE MORBIDITÉ, L'AFRIQUE SUBSAHARIENNE NE COMPTE QUE 3 % DES PERSONNELS DE SANTÉ DANS LE MONDE

de ce personnel décèdera entre 1999 et 2010. Au Lesotho et au Malawi, les décès dus au sida sont la première cause de la baisse des effectifs sanitaires.

Si les infections au sein du personnel de santé résultent en majorité de relations sexuelles non protégées, il s'agit également, dans une proportion non négligeable, d'expositions professionnelles au virus. Chaque année, 170 000 membres du personnel de santé sont exposés au VIH dans le monde, et 1 000 sont infectés, essentiellement dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. L'OMS estime par ailleurs que, au niveau mondial, 2,5 % des cas de VIH au sein du personnel de santé résultent de piqûres d'aiguilles ; le manque d'équipements (gants et évacuation des instruments tranchants usagés) et le défaut d'observance – ou l'absence – de procédures de précautions, sont principalement en cause.

Nombre de personnels de santé (densité pour 1 000 personnes) dans les régions de l'OMS

Onusida. Rapport mondial 2006



UN CERCLE VICIEUX

L'OMS identifie là un cercle vicieux où interagissent la faiblesse des systèmes de santé et celle de la riposte au VIH : « *La faiblesse des systèmes de santé entraîne une faible couverture en services du VIH. La prévalence augmente, ce qui accroît d'autant la charge de travail des services de santé. Le mauvais état de santé du personnel retentit à son tour sur des systèmes de santé déjà faibles, et la faiblesse des systèmes de santé mène à une riposte inadéquate à l'épidémie de VIH* » (figure 1).

Il existe de fait une corrélation directe entre le nombre de prestataires de soins et le taux d'accès au traitement antirétroviral pour les personnes qui en ont besoin. Ainsi au Lesotho, le taux de couverture en traitements antirétroviraux est de 14 % avec seulement 20,9 soignants pour 1 000 personnes ayant besoin d'un traitement, alors qu'en Ouganda, avec 145,5 soignants pour 1 000 personnes ayant besoin d'un traitement, le taux de couverture atteint 51 %. Pour

l'OMS, la conclusion est simple : l'augmentation des effectifs et l'amélioration des compétences du personnel de santé pourraient transformer la riposte au VIH, et sauver des millions de vies.

TREAT, TRAIN, RETAIN

L'OMS a présenté à Toronto son plan d'action contre la pénurie des soignants face au VIH, intitulé « Treat, Train and Retain (TTR) », soit « Traiter, Former, Fidéliser (TFF) ».

Le premier point concerne l'accès aux traitements pour les personnels de santé contaminés par le VIH. Les études montrent en effet que les professionnels sont dissuadés de demander un traitement, en particulier par crainte de la stigmatisation de la part des confrères, ou, selon l'OMS, par crainte de se retrouver aux côtés de leurs propres patients dans les files d'attente.

Dans la mesure où l'état de santé de ces personnels soignants est un déterminant de l'état de santé de l'ensemble de la population et de la lutte globale contre le

VIH, l'OMS s'engage en faveur d'un accès prioritaire aux antirétroviraux pour les personnels de santé (et peut-être à leurs familles) – et lève par avance à ce sujet toute objection éthique.

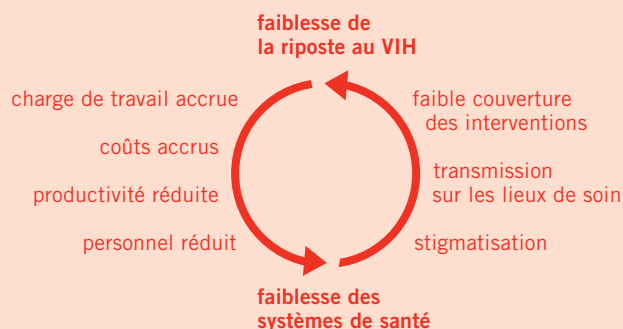
FORMER

Le second volet du plan TFF concerne la formation des personnels soignants. La formation d'un médecin peut durer six ans, délai trop long pour une riposte efficace au sida. L'OMS réitère donc les positions prises depuis la Conférence de Bangkok en faveur de la décentralisation des tâches et du transfert d'activité aux infirmières et aux agents communautaires. Ce « transfert des tâches » est seul à même d'élargir rapidement les effectifs de santé actuels.

Le Malawi a d'ores et déjà mis en pratique cette stratégie de décentralisation de la prise en charge du VIH, et le coordinateur du VIH au ministère de la Santé présentait cette action en session scientifique à Toronto². Un plan d'urgence appelé « Emergency Human Resources

Figure 1. Le cercle vicieux

Onusida. Rapport mondial 2006



Programme » a été mis en place, comportant en particulier un volet de formation des infirmières pour le suivi des patients sous antirétroviraux.

FIDÉLISER

Pour combattre la pénurie des personnels soignants, le troisième volet de l'action consiste à fidéliser les actifs. Ceci implique d'abord de comprendre les raisons du déficit. Les abandons massifs des services de santé publique par des professionnels qualifiés ne sont pas un phénomène nouveau, ni spécifique au sida. Il reste que l'épidémie semble avoir un impact aggravant spécifique. Outre la mortalité imputable au sida évoquée plus haut, on relèvera l'impact du VIH également en termes de stress des soignants et d'attractivité du métier. Une étude sur les motifs d'émigration des soignants dans quatre pays africains (Cameroun, Afrique du Sud, Ouganda et Zimbabwe), montre en effet que 6 des 13 raisons invoquées pouvaient être attribuées au VIH, dont la recherche d'« un environnement plus sûr », « le manque d'installations », et « la lourde charge de travail ». L'OMS insiste également sur ce qu'elle appelle prudemment un « nouveau problème » : celui des personnels de santé qui quittent leur emploi dans le secteur public pour travailler dans des programmes de lutte contre le VIH financés par des ONG, qui offrent des salaires supérieurs.

Enfin, il faut imputer à la « fuite des cerveaux » vers le Nord une lourde part du

déficit de soignants ; pour ne prendre qu'un exemple, en Afrique du Sud, 37 % des médecins et 7 % des infirmières exercent à l'étranger. Lors d'une session scientifique sur les ressources humaines face au sida³, le ministre de la Santé du Kenya⁴ a insisté sur la question des salaires du public dans son pays, cause principale, selon lui, de l'émigration des soignants. Il est par ailleurs également admis, comme l'a souligné l'activiste sud-africain Mark Heywood⁵ lors de la même session, que les services sanitaires du monde entier cherchent à compenser leurs propres pénuries en recrutant à l'étranger des professionnels de la santé qualifiés. L'OMS note ainsi que, paradoxalement, les pays donateurs qui ont été les plus dynamiques dans le financement de la lutte contre le VIH sont aussi ceux qui accueillent en grand nombre des professionnels de la santé originaires des pays les plus touchés par le VIH.

L'objectif du plan TFF en la matière est d'améliorer les conditions de vie et de travail des professionnels de santé, et d'instituer des incitations, financières et non financières. Ainsi, les gouvernements du Malawi et de Zambie ont mis en place une politique de compléments de salaires et institué des avantages éducatifs, afin de fidéliser les personnels de santé.

HORIZONTAL ET VERTICAL

Ceci exige bien évidemment des fonds. L'OMS a procédé aux premières estimations des ressources nécessaires pour mettre en œuvre le plan TFF. Cette ana-

lyse montre que l'application du plan dans les 60 pays où l'impact de l'épidémie est le plus fort coûtera, sur les 5 prochaines années, au moins 7,2 milliards de dollars. Ce financement devra avoir une source stable et pérenne, et s'inscrire dans une stratégie globale de développement des systèmes de santé.

Il s'agit donc d'une problématique spécifique au financement de la lutte contre le VIH – dite verticale, et, conjointement, d'une problématique dite horizontale, c'est-à-dire engageant une vision globale du développement humain. C'est là, pour conclure, le point le plus intéressant peut-être de ce plan TFF, comme l'a noté Michel Kazatchkine lors de la conférence de presse de lancement. Le mouvement de renforcement des systèmes de santé et le mouvement d'élargissement de l'accès aux traitements du sida se sont jusqu'à présent déroulés de façon assez indépendante. L'approche par les systèmes de santé et l'approche verticale de programmes spécifiques à la pathologie VIH ont même été considérées comme contradictoires, ce qui a nui aux deux approches. L'originalité et la force du plan TFF de l'OMS aujourd'hui est de « mêler une approche verticale du VIH, ciblant les spécificités de l'épidémie, et une approche transversale, visant à renforcer les systèmes de santé dans leur ensemble », en s'inscrivant dans un processus plus large de développement humain, de réduction de la pauvreté et de planification.

1 - OMS, « Les pénuries en personnel de santé et la riposte au sida », août 2006

2 - Schouten E.J., « The Malawian Government's emergency human resources programme », WEBS0203

3 - Bridging Session « Human Resources and HIV/AIDS : Advancing Health Workforce Capacity in Delivering Care, Treatment and Support », WEBS02

4 - Mohammad M., communication non référencée, session WEBS02

5 - Heywood M., « Health care for the people », WEBS0205

STRATÉGIES DE DÉPISTAGE ET RELATIONS ENTRE SOIGNANTS ET SOIGNÉS

Pascal Revault
GIP-Esther (Paris)

Près de 200 résumés d'expériences et réflexions ont contribué aux discussions sur les stratégies de dépistage du VIH pendant la Conférence internationale de lutte contre le sida à Toronto cet été.

A partir du mot clé « testing », il est possible de dégager trois étapes de l'analyse : l'intérêt d'instaurer un dépistage de routine dans le cadre du passage à l'échelle de la lutte contre la pandémie du VIH ; les limites voire les dangers d'un dépistage de routine ; et enfin le développement de stratégies centrées sur les facteurs qui influencent le dépistage, et plus largement l'accès aux soins et à la prévention.

UNE CONTROVERSE QUI PERSISTE

En séance plénière, Anand Grover, juriste à la Haute Cour de Bombay, a consacré plus de la moitié de son intervention intitulée « droits de l'homme et vulnérabilité sociale »¹ à argumenter contre la stratégie de dépistage en routine, et à appeler un débat élargi sur ce sujet. Il a également interpellé le directeur du département VIH/sida de l'OMS, l'épidémiologiste Kevin De Cock, promoteur de la stratégie du dépistage de routine, sur l'absence de garanties quant à la réalité de l'accès aux soins en regard d'un test VIH, sur la non-protection du consentement éclairé des personnes, et enfin sur les incertitudes qui perdurent quant à la qualité de la relation d'aide ou counseling pré- et post-test. Anand Grover a enfin proposé un investissement massif dans des programmes de lutte contre la

stigmatisation des personnes vivant avec le VIH.

Deux jours plus tard, Kevin De Cock, dans son intervention en plénière, n'a pas répondu à ces questions, sur la nécessité ou non de conserver un pré-test. Il a rappelé que le dépistage de routine était la nouvelle stratégie de l'OMS, et qu'il devait être pratiqué avec des garanties de confidentialité, une protection contre les discriminations, et des traitements gratuits pour les personnes infectées ; sans expliciter comment y parvenir.

Ce débat est retrouvé en miroir dans l'échange à distance qui a lieu en France : à l'éditorial de la revue *Transcriptases* de janvier 2006², insistant sur la nécessaire fin de l'exceptionnalisme pour de nouveau « *utiliser dans la lutte contre le VIH les outils standardisés de la lutte contre les maladies infectieuses* » au nom de « *la défense du bien commun* », répond un article du numéro de septembre-octobre 2006 de *Transversal*³, pointant le risque d'atteinte des droits individuels en termes de consentement éclairé, et le risque « *de voir certaines populations déjà marginalisées, s'exclure encore davantage de l'accès aux soins* ».

VERS UN DÉPISTAGE DE ROUTINE POUR FACILITER L'ACCÈS UNIVERSEL AUX SOINS ET À LA PRÉVENTION ?

Depuis 2004 et la Conférence de Bangkok, l'OMS et l'Onusida insistent sur la mise en place du dépistage en routine dans les pays en développe-

ment⁴. Le dépistage du VIH en routine ici défendu, ou « opt out » (c'est-à-dire « choisir de ne pas participer au test »), consiste à réaliser le test de façon systématique, en l'incluant dans un bilan diagnostic général par exemple, à moins que la personne exprime explicitement un refus du test⁵.

A l'inverse dans l'« opt in » (« choisir de participer au test »), il est d'emblée demandé à la personne de donner son accord. Le VCT (pour « Voluntary Counseling and Testing » : test volontaire et counseling) s'inscrit dans cette dernière stratégie, et fonde encore le dépistage dans la plupart des pays.

Arguments en faveur d'un dépistage en routine

La non-connaissance de leur statut sérologique de près de 280 000 Américains vivant aux Etats-Unis (un tiers des personnes infectées de ce pays)⁶, et de plus de 90 % des personnes vivant sur le continent africain, ainsi que les consultations tardives d'un nombre significatif de personnes déjà au stade sida (entre 20 et 30 % à New York)⁷ et l'augmentation de l'incidence, sont les premiers arguments avancés par les Center of Disease Control américains bien avant 2004, puis par les autorités sanitaires du Botswana ensuite, pour justifier un dépistage de routine.

Ce dépistage est déjà proposé de façon systématique dans certaines structures sanitaires aux Etats-Unis (particulière-

ment à San Francisco), au Royaume-Uni, au Kenya et au Botswana, dans les services d'urgence, les services de consultations pour les femmes enceintes, ou d'autres services spécialisés (en premier lieu ceux prodiguant des soins aux personnes présentant une infection sexuellement transmissible), voire encore pour tout bilan de santé. En ce sens, il ne s'agit pas ici d'une stratégie seulement réservée aux pays en développement, mais bien d'une recommandation pour tous les sites où la prévalence est supérieure à 1 %⁸.

La réduction du délai entre le diagnostic et le traitement a été également invoquée à Toronto pour améliorer la stratégie de dépistage en France, en particulier dans les groupes décrits comme à haut risque de transmission du VIH⁹.

Acceptabilité

Les taux d'acceptation du test en routine par les patients sont présentés comme supérieurs à 60 % (Etats-Unis)¹⁰, voire à 80 % (Botswana)¹¹.

Une étude dans des centres de santé du Botswana¹² compare en termes de population séropositive identifiée le dépistage de routine sans pré-test pratiqué de 2004 à 2005 et le dépistage volontaire avec counseling pratiqué de 2002 à 2003. Le dépistage de routine permet de dépister en un an près de 24 % de la population infectée – contre 3 % pour le dépistage volontaire. Les auteurs en concluent que 4 ans seront nécessaires pour dépister l'ensemble des personnes infectées dans le second cas et 29 ans dans le premier. Cependant, cette étude compare deux situations différentes dans le temps en termes d'accès aux soins et d'information du public. D'autre part, il est peu probable que l'ensemble de la population infectée consulte dans les centres de santé offrant un dépistage systématique.

Une autre étude au Ghana¹³ a étudié l'effet de l'introduction du dépistage de routine sur la réalisation des tests dans une population de femmes enceintes venues en consultation entre 2002 et 2005. Le nombre de tests réalisés est

passé de près de 24 % et 25 % des femmes venues consulter dans deux centres, à respectivement 56 % et 86 %. Si les mêmes remarques peuvent être faites qu'au sujet du Botswana, il faut ici souligner la différence dans les résultats d'un centre à l'autre, qui questionne sur les conditions du dépistage.

La plupart de ces études remarquent que le taux d'acceptation des femmes est supérieur à celui des hommes, et que plus de femmes sont dépistées parce qu'elles sont davantage en contact avec les services de santé.

Effizienz et validité

Une étude aux Etats-Unis¹⁰ menée à partir d'entretiens avec le personnel de santé apporte des arguments dans le sens d'une efficacité du dépistage en routine : les agents de santé considérant que le dépistage de routine, même en situation de pénurie de personnel, n'interrompait pas le flux de patients. A contrario, le pré-test est souvent décrit comme peu efficace, voire comme une perte d'un temps qui pourrait être plutôt consacré à améliorer les soins. Dans le même sens, puisque les traitements deviennent davantage accessibles, le pré-test devient inutile⁸.

Enfin, certains personnels de santé insistent sur l'effet barrière que le counseling pré-test pourrait avoir sur le dépistage, pouvant dissuader certaines personnes de réaliser un test¹⁴.

La mise à disposition de tests rapides et simples est citée comme susceptible d'atteindre les zones enclavées et des familles entières, de façon à mieux circonscrire l'épidémie avec une validité similaire à celle des approches standards^{8,15}. Les résultats peuvent être communiqués dans la journée, diminuant ainsi le risque de perdus de vue. Cependant, si les techniques biologiques répondent aux exigences scientifiques en la matière et s'inscrivent dans une approche d'épidémiologie d'intervention, leur mise en application (qui a déjà commencé) est questionnée par ses promoteurs mêmes⁸, qui se demandent comment « définir les meilleures pratiques de

soin pour une nouvelle ère » concernant : la fourniture de services de prévention adaptés pour les personnes infectées, l'annonce de la séropositivité, ou encore les modalités de notification des partenaires...

LES LIMITES DU DÉPISTAGE DE ROUTINE : DE LA SÉMANTIQUE AUX ENJEUX SOCIÉTAUX.

Dans ce contexte, l'imprécision de la terminologie « test de routine » fait dire à Daniel Tarantola et Sofia Gruskin¹⁶ dans leur présentation à Toronto qu'il n'est pas possible de déterminer si les tests seront proposés de façon systématique avec une relation d'aide adaptée, ou bien s'ils seront imposés « en routine ». Ils posent ainsi au moins deux limites. La première limite concerne l'absence de débats et de concertation autour d'une stratégie qui pose au moins des questions d'opérationnalisation et d'éthique, alors même que certaines structures de santé réalisent déjà un dépistage systématique sans consentement éclairé des personnes. La seconde limite qu'ils identifient est celle de la contre-productivité d'une telle approche, qui débouchera de fait sur l'exclusion de populations en situation de vulnérabilité, ayant de moins en moins accès aux soins et à la prévention. Ils recommandent ainsi que les dispositifs et les programmes de soins soient clarifiés, de façon à proposer une offre de dépistage routinière.

Dans le même sens, la plupart des présentations en faveur du dépistage de routine insistent sur la nécessité de préciser les dispositifs et les programmes en regard, à commencer par les modalités de formation du personnel de santé et les outils de suivi et d'évaluation¹⁷.

Droits de l'homme et santé publique

Un certain nombre d'auteurs, et en premier lieu les associations de défense des droits de l'homme¹⁸, rappellent que les jeunes filles et les femmes sont les premières concernées par un dépistage de routine, et que si des mesures à court et moyen terme ne sont pas mises en place pour diminuer leur vulnérabilité, la vio-

lence faite aux femmes risque d'augmenter. En particulier, l'annonce de leur séropositivité à ces femmes, et la communication à leurs partenaires et entourage, risquent de déboucher sur des situations familiales (répudiation, perte d'héritage ou perte des enfants), ou encore sociales (perte d'emploi) pour le moins délicates.

La pratique du dépistage de routine, même en l'absence d'accès aux antirétroviraux, pose la question de la cohérence de la stratégie de prévention¹ – alors même qu'à Toronto il a été particulièrement souligné que l'articulation entre la prévention et le traitement est une priorité. Même les centres de santé susceptibles de fournir du cotrimoxazole, comme le recommande Kevin De Cock⁸, ne pourront pas prendre en charge correctement une infection opportuniste plus ou moins compliquée et adresser dans des conditions de soins efficaces une personne infectée, si l'organisation du système de santé publique n'est pas réalisée en parallèle, y compris l'accès aux antirétroviraux et la communication au public sur le fonctionnement des dispositifs de soin.

Relation d'aide

Un certain nombre de travaux présentés à Toronto ont insisté sur le manque d'études appréciant la qualité et l'efficacité de la relation d'aide au cours des soins, au contraire de celles focalisées sur la performance (en termes de recrutement de personnes infectées), déjà citées plus haut. Une étude sur les représentations et les pratiques autour du test de routine, menée à la frontière entre l'Inde et la Chine et portant sur 1 468 personnes, a montré que plus de 30 % des participants disent avoir eu le sentiment de ne pas pouvoir refuser le test, même si plus de 80 % des participants à l'étude ont déclaré être en faveur d'un test de routine. Dans le même temps, 43 % des participants ont exprimé l'opinion que le dépistage de routine allait déboucher sur un évitement des médecins par les usagers, par crainte du dépistage¹⁹. En ce sens, d'autres études pré-

sentées à Toronto, portant cette fois sur la qualité de la relation d'aide lors du dépistage volontaire, rapportent des expériences négatives au cours desquelles les conseillers perçoivent l'incapacité des patients à accepter le test et à résoudre leurs difficultés de vie comme une cause de mauvais traitement. Les personnes qui utilisent ces services ont dans le même temps rapporté les violences qui leur sont faites (mauvais traitement psychologique, physique, y compris sexuel)²⁰.

Contrainte ou contractualisation consensuelle

Il n'est pas inutile à ce stade de partager la contribution de Jean-Pierre Dozon sur les modèles de prévention²¹. Il distingue quatre modèles de prévention et insiste sur la tension qui existe entre le modèle contractuel et celui de la contrainte profane : « *Malgré la tendance qu'eut cet exercice de la contrainte à devenir éminemment consensuel, il n'en demeure pas moins toujours possiblement autoritaire. C'est ce qui faillit advenir, voici quelques années en France, au moment où l'épidémie de sida était censée dangereusement croître au sein de la population générale [...], avec le projet qu'eurent les plus hautes autorités de l'Etat de lancer une vaste campagne de dépistage systématique. Sous la pression d'associations et du Conseil national du sida qui arguèrent de son caractère antidémocratique et surtout inefficace, il fut finalement abandonné. Mais au-delà du sida, [...] la scène actuelle et mondialisée d'un retour des épidémies [...], ne laisse de remettre au goût du jour [...] les vieux dispositifs de ségrégation, et de faire accroire que les Etats démocratiques pourraient se transformer en Etats d'exception* ».

La nécessité d'une véritable mutualisation des stratégies a été soulignée à Toronto, à rebours d'une focalisation sur le dépistage de routine généralisé. Il est intéressant de citer : l'analyse approfondie des difficultés rencontrées dans le dépistage, tant dans les centres privés que dans ceux publics⁶ ; l'évaluation de

la qualité du counseling et des besoins des soignants et conseillers²² ; la mobilisation d'accompagnateurs de confiance dans les structures de santé, interface entre les soignants et les soignés ; la réalisation d'outils d'appui au dépistage comme la vidéo²³ ; ou encore le développement de stratégies avancées en direction et avec des personnes en situation de vulnérabilité^{24,25}.

QUELLE RELATION SOIGNANT-SOIGNÉ ?

Cependant, dans nombre de centres de santé, un certain nombre d'études, dont celle de Yannick Jaffré et Jean-Pierre Olivier de Sardan en Afrique, insiste sur le déficit de qualité des soins et de l'accompagnement des personnes soignées²⁶. Ces auteurs y analysent la configuration de l'espace moral et psychologique des personnels de santé, et encouragent la réforme d'une éthique sous contrainte. Sur ce terrain, il est à craindre que le dépistage de routine du VIH/sida n'aggrave encore la situation. A l'inverse, l'exemple du centre de soins de Casey House²⁷, situé dans la ville même de la Conférence et présenté lors d'une session spéciale, illustre le dépassement d'un modèle centré autour de la personne soignée avec des réseaux de soins et de santé pour des « besoins de soins ». Il s'agit ici d'une approche qui cherche à s'inscrire dans la dynamique de vie de la personne, en l'associant aux choix de prévention et thérapeutiques et en l'accompagnant dans le développement de ses compétences.

EN CONCLUSION il est donc légitime comme nécessaire de s'interroger sur la pertinence du dépistage de routine en l'état, et de considérer à nouveau et en premier lieu la relation soignant – soigné, à partir de ce qui a déjà été pensé et développé concrètement à son sujet. La formation du personnel de santé à la relation d'aide, et la construction de partenariats avec la société civile, apparaissent comme une urgence et une priorité au même titre que l'approfondissement de stratégies de dépistage diversifiées associant, pour le moins, des représen-

tants d'associations de droits des femmes et de personnes vivant avec le VIH et d'autres groupes de personnes. En ce sens, ce qui se joue autour du VIH/sida vaut pour d'autres pathologies.

L'étymologie du mot « dépistage » en français correspond à « découvrir le gibier en suivant sa piste », rechercher systématiquement ce qui est peu apparent, dissimulé²⁸. Se passer d'une telle analyse, dans une optique dite pragmatique, revient au mieux à ne pas revisiter la violence spécifique de l'institution médicale décrite dans le texte fondateur de Daniel Defert en 1989 à la V^e Conférence internationale sur le sida à Montréal²⁹. Daniel Defert y propose « *le partage et le contrôle du savoir médical* », « *la transformation de la société à la maladie* », « *la modification de la relation médecin / malade* » et « *la transformation de l'organisation hospitalière* ». Pourtant, cette capacité des personnes, individuellement et collectivement, à intervenir sur le sens donné aux soins dans la société qu'ils habitent, est un résultat de la longue lutte contre le sida. Au pire, il ne faut pas oublier que les mesures coercitives en regard des groupes dits à risque et souvent en situation de vulnérabilité (migrants en situation administrative difficile, usagers de drogues, prostitué(e)s...) et qui ne concernent pas que les personnes infectées par le VIH, risquent de trouver une justification dans le développement d'une stratégie de dépistage systématique dite de routine. C'est aussi ce que le dépistage volontaire avec la relation d'aide avait cherché à éviter.

1 - Jonathan Mann memorial lecture, 15/08/06

2 - Heard M., Pialoux G., « Un changement de paradigme peut en cacher un autre », *Edito, Transcriptases*, 2006, n° 125

3 - Mignot S., « Dépistage : la tentation de la banalisation », *Transversal*, 2006, n° 32, 14-15

4 - Onusida/OMS, « Policy statement on HIV testing », juin 2004

5 - De Cock K.M et al., « A serostatus approach to HIV/AIDS prevention and care in Africa », *Lancet*, 2003, 362, 1847-49

6 - Grusky O. et al., « HIV counselling and testing in private and not-for-profit Settings », *CDC1126*

7 - Feldman I. et al., « Effectiveness of HIV testing in emergency departments in identifying HIV positive individuals in New York state », *WEPE0882*

8 - De Cock K. et al., « Unfinished business – expanding HIV testing in developing countries », *NEJM*, 2006, 354, 440-442

9 - Delpierre C. et al., « High risk group for late HIV diagnosis in France : a need for rethinking testing policy in the general population », *CDE0010*

10 - Glick N et al., « Implementing routinely recommended rapid HIV testing into primary medical care », *CDB0060*

11 - Steen T.W. et al., « Routine testing for HIV in Botswana : results for the first two years », *TUPE0319*

12 - Kabengele J.M. et al., « Successful introduction of routine counseling and testing in scaling up treatment, care and support to PLWH. Bobonong /Botswana experience », *CDE0169*

13 - Akai-Nettey R.I. et al., « Comparing two counseling and testing (CT) approaches for recruiting pregnant women into prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT) program in Ghana », *CDB1176*

14 - Zavis A., « Botswana adopts new approach to HIV tests », *courtesy South African Press Association*, 2006

15 - Downing R.G. et al., « Optimizing the delivery of HIV counseling and testing services : the Uganda experience using rapid HIV antibody algorithms », *JAIDS*, 1998, 18, 384-8

16 - Tarantola D. et al., « The semantic of HIV testing : health and human rights concerns related to interpretation in policies and practices », *CDE0218*

17 - Engelsmann B. et al., « Routine testing in Zimbabwe : the process from concept development to policy adaptation and implementation », *WEPE0930*

18 - Csete J. et al., « “Opt out” testing for HIV in Africa : a caution », *The Lancet*, 2004, 363, 493-494

19 - Joshi S.D. et al., « Routine testing in developing country : a population based study on attitudes – practices, and human right concerns », *THPE0892*

20 - Hamilton C. et al., « The national scale up of voluntary counseling and testing (VCT) in Kenya has potential for abuse in the counseling room », *WEAE0103*

21 - Dozon J. - P., « Quatre modèles de prévention », *Critique de la santé publique. Une approche anthropologique*, Editions Balland, 2001, 23-46

22 - Kant S. et al., « An evaluation of quality of counseling and counselors'satisfaction in voluntary counseling centers in Delhi, India », *CDC1206*

23 - Calderon Y. et al., « Program B.R.I.E.F : video assisted rapid testing in an urban ED », *CDC1120*

24 - Steward W.T. et al., « HIV testing referrals in California outreach interventions are not reaching high risk populations », *THPE0541*

25 - Ward P. et al., « Fastest – establishing a national programme of community based rapid HIV testing », *CDC1085*

26 - Jaffré Y., Olivier de Sardan J. - P., *Une médecine inhospitalière. Les difficiles relations entre soignants et soignés dans cinq capitales d'Afrique de l'Ouest*, Karthala, 2003

27 - www.caseyhouse.com

28 - Robert, 1995

29 - Defert D., « Un nouveau réformateur social : le malade », V^e conférence internationale sur le sida, Montréal, 1989

TUBERCULOSE : LE « TALON D'ACHILLE » DE LA LUTTE CONTRE LE VIH

Mélanie Heard
Pistes (Paris)

« Nous ne pouvons pas gagner la bataille contre le sida si nous ne combattons pas également la tuberculose » : ainsi Nelson Mandela avait-il conclu la XV^e Conférence internationale de Bangkok il y a deux ans. Même alarmisme et même constat à Toronto : l'action face à la double épidémie de tuberculose et de VIH est insuffisante, et, pour les experts, la tuberculose est désormais le « talon d'Achille » du combat contre le VIH.

« LE PROBLÈME LE PLUS INQUIÉTANT »

En prélude à la Conférence, l'OMS et l'IAS organisaient un satellite consacré au défi de santé publique que pose l'épidémie de tuberculose chez les personnes séropositives¹. Il y a quelques années, racontait Stephen Lewis, ambassadeur des Nations Unies pour le sida en Afrique, « quand on parlait de coinfection, les gens ne voyaient pas de quoi il était question ; mais aujourd'hui, il est devenu clair que la coinfection VIH/tuberculose est le problème le plus central et le plus inquiétant ». C'est bien d'une « co-épidémie » ou d'une « épidémie duale » qu'il faut parler à propos de ces deux infections, avec 250 000 personnes séropositives qui meurent de la tuberculose chaque année, et plus d'un tiers des personnes séropositives dans le monde qui sont également infectées par la tuberculose. Ce sont en tout 14 mil-

lions de personnes qui sont coinfectées par le VIH et la tuberculose, dont 70 % vivent en Afrique.

Sur la base de ces chiffres, Helene Gayle, qui introduisait le satellite en tant que coprésidente de la Conférence, a réclamé de voir figurer la tuberculose au premier rang des urgences dans la lutte contre le sida. Exprimant son vœu que cette Conférence soit l'occasion d'une réelle prise de conscience collective, elle a souligné que l'épidémie de sida était « la raison principale de l'échec des politiques d'éradication de la tuberculose ». Et la problématique inverse est tout aussi préoccupante, a poursuivi Kevin De Cock, à la tête du département VIH de l'OMS : la tuberculose est aussi la plus grande menace qui pèse sur la lutte contre le sida.

« NOUS DEVRONS FAIRE BEAUCOUP MIEUX »

Kevin De Cock a commencé par un peu d'histoire ; rappelant que les premières données montrant un risque accru d'infection par la tuberculose chez les personnes séropositives dataient de 1986, il a noté que l'arrivée des trithérapies avait laissé penser que l'accès aux traitements permettait de faire baisser l'incidence de la tuberculose. Ce point a

d'ailleurs été confirmé à Toronto par plusieurs études. Assane Diouf rapportait notamment les données de l'Initiative sénégalaise (ANRS 1290) : avec 397 patients et un suivi médian de 46 mois après l'initiation des HAART, l'incidence de la tuberculose était de 3,2/100 personne-années ; elle passait de 6,4/100 personne-années [4,2 ; 9,6] pour la première année de traitement antirétroviral, à 3,5 [1,9 ; 6,3]

CE SONT EN TOUT 14 MILLIONS DE PERSONNES QUI SONT COINFECTÉES PAR LE VIH ET LA TUBERCULOSE, DONT 70 % VIVENT EN AFRIQUE

la seconde année, et 1,4 [0,5 ; 3,7] la troisième année². Selon l'équipe sénégalaise, la leçon qui doit être tirée de ces données, c'est qu'il

est urgent d'intégrer la prise en charge de la tuberculose et celle du VIH.

Car il reste que les données épidémiologiques sur la coinfection VIH/tuberculose sont préoccupantes. Selon le partenariat StopTB (voir encadré), dans certains pays d'Afrique subsaharienne 70 % des patients atteints de tuberculose sont infectés par le VIH (voir carte). La Fondation Soros (Open Society Institute) a publié à l'occasion de la Conférence un rapport sur la coinfection dans six pays en développement³. Au Nigeria, l'épidémie de VIH nourrit l'épidémie de tuberculose, avec une incidence de la tuberculose qui augmente de 6 % par an, et une multiplication par 4 du taux de séro-

LE PARTENARIAT STOPTB

Mouvement mondial destiné à accélérer l'action sociale et politique pour enrayer la propagation de la tuberculose, le Partenariat « Halte à la tuberculose » coordonne une campagne mondiale de lutte contre la maladie rassemblant les organisations internationales, les pays, les donateurs (publics et privés), les organisations gouvernementales et non gouvernementales, et les collectifs de patients. Le Partenariat a présenté à Toronto son nouveau plan d'action pour 2006-2015, plan qui a reçu le soutien du G8 lors du sommet de Saint-Pétersbourg. Le budget de ce nouveau plan est de 56 milliards de dollars, dont 7 milliards doivent aller à l'action contre la coinfection VIH/tuberculose, coordonnée par le TB/HIV Working Group. L'une des priorités du plan est par ailleurs de systématiser les programmes DOTS de prise en charge de la tuberculose, et de les adapter à la prise en charge des tuberculoses résistantes et à la coinfection avec le VIH.

L'accent est également mis sur le développement de nouveaux tests diagnostiques : dans les pays en développement, l'outil principal demeure l'analyse des expectorations, qui ne présente qu'une sensibilité de 40-60 % – et seulement 20 % en cas de coinfection avec le VIH. La recherche de nouveaux tests est donc une urgence prioritaire pour Stop TB. En matière de dépistage, le Partenariat souhaite aussi insister sur les vertus d'un simple questionnaire ; « demander à tous les patients séropositifs s'ils toussent est un strict minimum », a insisté Paul Nunn, alors que Stop TB organisait un atelier de renforcement des compétences intitulé : « Dépistage de la tuberculose : un simple questionnaire peut sauver la vie des personnes séropositives » (THSB12). -MH

www.stoptb.org/globalplan/

positivité chez les personnes infectées par la tuberculose entre 1991 et 2001. En Tanzanie, le nombre des cas de tuberculose a été multiplié par 6 entre 1983 et 2003, et le rapport estime que 60 % de cette hausse est imputable au VIH. En Thaïlande, on estime qu'un tiers des personnes séropositives sont aussi infectées par la tuberculose. Au Brésil, le taux de coinfection VIH/tuberculose atteint 25 % à Porto Alegre ; au niveau national, on estime que 20 % des personnes séropositives ont une tuberculose pulmonaire.

« IL FAUT PLUS D'ENGAGEMENT ET PLUS DE RECHERCHE »

A la session des rapporteurs, James McIntyre, faisant le bilan des sessions consacrées aux aspects cliniques à Toronto, a noté que « la tuberculose a été l'une des thématiques majeures de cette conférence ». L'épidémie de tuberculose chez les personnes séropositives pour le VIH était ainsi définie comme un « défi majeur », pour lequel « il est urgent de mobiliser plus d'engagement, plus de recherche, et plus de financements »⁴. Il a notamment souligné l'importance de données brésiliennes présentées en poster démontrant le succès du traitement préventif de la tuberculose par l'isoniazide chez les personnes séropositives⁵. Cette étude randomisée, cosignée par l'équipe de Richard Chaisson à Johns Hopkins et par le ministère de la Santé brésilien, était réalisée sous l'égide du Consortium to respond effectively to the AIDS/TB epidemic (CREATE) financé par la Fondation Gates. L'objectif était d'évaluer l'impact de la prophylaxie par isoniazide dans 29 services de prise en charge du VIH à Rio, en particulier selon que l'isoniazide était ou non associée aux HAART. Les résultats préliminaires présentés à Toronto portaient sur 6 391 patients séropositifs, parmi lesquels 336 cas de tuberculose avaient été diagnostiqués. 787 patients avaient reçu la prophylaxie, et 76 % avaient complété les six mois de traitement. L'incidence de tuberculose était de 0,7/100 personne-années (PA) chez les patients traités par isoniazide, versus 3/100 PA chez les patients

non traités (risque relatif = 0,27, $P < 0,001$). Parmi les patients qui n'avaient jamais reçu de HAART, l'incidence de la tuberculose était de 6,6/100 PA, versus 1,4 chez les patients sous HAART (risque relatif = 0,22, $P < 0,001$). Le nombre de CD4 à l'inclusion n'était pas associé avec le risque de tuberculose. Comparés aux patients qui n'avaient reçu ni isoniazide ni HAART (incidence = 7,4/100 PA), les patients qui avaient reçu des ARV mais pas d'isoniazide avaient un risque de tuberculose plus faible (incidence = 1,5/100 PA ; risque relatif = 0,20, $P < 0,001$) ; les patients qui avaient reçu l'isoniazide mais pas de HAART avaient un risque encore plus faible (incidence = 1,0/100 PA ; risque relatif = 0,13, $P < 0,001$) ; et les patients qui avaient reçu les deux traitements avaient le risque le plus faible (incidence = 0,6/100 PA ; risque relatif = 0,08, $P < 0,001$). Le risque de développer une tuberculose est donc considérablement réduit chez les personnes séropositives qui prennent la prophylaxie antibiotique associée au traitement antirétroviral. Richard Chaisson, qui participait au satellite de l'OMS en prélude à la Conférence, s'est indigné contre le fait que l'isoniazide, bien que recommandée par l'OMS en prophylaxie de la tuberculose chez les personnes séropositives, ne soit qu'exceptionnellement prescrite au cours de la prise en charge du VIH dans les pays en développement ; de fait, selon les chiffres du partenariat StopTB, seuls 4 % des personnes séropositives à l'échelle mondiale se voient proposer la prophylaxie par isoniazide⁶. Et ce, soulignait Richard Chaisson, alors même qu'un traitement complet revient à moins d'un dollar.

« LA TUBERCULOSE EST UNE PARTIE DE LA SOLUTION FACE AU VIH »

Le problème clé paraît en somme être celui du défaut de coordination entre prise en charge du VIH et prise en charge de la tuberculose. Lors du satellite de l'OMS, une activiste kenyane, Lucy Chesire, a fait le récit de sa propre prise en charge pour le VIH, et raconté à

quelles extrémités l'avaient conduite son infection par la tuberculose : « *On peut vivre longtemps avec le VIH. Mais les souffrances que j'ai traversées sont dues à la tuberculose. Si nous ne faisons rien pour combattre la coinfection VIH/tuberculose, ce sera vraiment terrible, et nous allons voir beaucoup de gens mourir d'une maladie qui est curable* ».

C'était donc le sens de l'accent mis sur la tuberculose durant cette Conférence (en particulier par l'OMS qui y consacrait, en plus du satellite préliminaire, une conférence de presse spécifique), que de proclamer que, désormais, « *la lutte contre la tuberculose doit être au cœur de la lutte contre le sida dans les pays en développement* », selon la formule de De Cock.

Quelle forme prendra cette convergence ? Il est clair que cette question s'inscrit exactement dans la problématique plus large de l'OMS aujourd'hui face au VIH : revenir à une « approche de santé publique », à des pratiques classiques, et inscrire l'action face au VIH dans une action globale de renforcement des systèmes de santé.

Il s'agit en effet de voir la tuberculose, non seulement comme une partie intégrante du problème du VIH, mais aussi comme une partie de la solution. S'inspirer, en somme, du savoir-faire de santé publique acquis face à la tuberculose pour lutter contre le sida. « *La lutte contre la tuberculose est un modèle d'action de santé publique* », a ainsi martelé Stephen Lewis. Deux aspects de ce modèle étaient alors soulignés ; d'une part, l'action contre la tuberculose est habituellement prise en charge par les infirmières, en particulier le dépistage, là où, a affirmé Stephen Lewis, « *le VIH fait encore l'objet d'une réponse très médicalisée* » – on retrouve donc ici la problématique majeure des ressources humaines face au VIH (voir p. 60). Le partenariat StopTB souligne ainsi qu'à l'heure actuelle, « *dans la plupart des sites, la prise en charge clinique de la tuberculose est décentralisée au niveau des soins primaires, alors qu'il n'y a encore que peu de pays où le traitement*

antirétroviral ait été décentralisé – ce qui en fait une priorité urgente ».

D'autre part, l'outil caractéristique de la lutte contre la tuberculose, les DOT, étaient volontiers cités en stratégie modèle. La stratégie DOT (Directly observed therapy) recouvre, selon l'OMS et le partenariat StopTB, une politique globale de lutte contre l'infection, dont l'un des piliers est le soutien actif au traitement : sur la base du volontariat ou de l'obligation, le patient prend son traitement, durant six mois, en présence d'un soignant. Si l'outil est cité en modèle d'action de santé publique, la piste serait-elle explorée pour les traitements antirétroviraux ? Aucune recherche n'était présentée à Toronto sur ce sujet, qui compte pourtant quelques partisans⁷.

L'essentiel, pour l'heure, est dans la systématisation d'une prise en charge conjointe des deux épidémies. Le premier sujet est alors le dépistage : trop peu de personnes séropositives se voient offrir un dépistage de tuberculose, et trop peu de personnes infectées par la tuberculose se voient proposer un dépistage du VIH. Selon les chiffres de StopTB en 2006, 61 % des personnes séropositives prises en charge dans un programme VIH ont un dépistage de tuberculose, et 47 % des personnes prises en charge pour la tuberculose dans un programme DOT sont conseillées et dépistées pour le VIH ;

et ces chiffres tombent respectivement à 48 % et 34 % en Europe orientale. Pour Stephen Lewis, le dépistage symétrique des deux infections « *devrait être automatique* ». Un poster thaïlandais confirmait de fait à Toronto que la prise en charge conjointe des deux infections permet d'améliorer le dépistage réciproque ; dans un programme de prise en charge globale de la tuberculose et du VIH coordonné par l'OMS dans une région thaïlandaise, la proportion de patients tuberculeux dépistés pour le VIH est passée de 32 % en 2003 à 58 % en 2005 ($P < 0,01$), et la part des patients tuber-

culeux recevant des ARV est passée de 19 % à 31 % ($P = 0,02$)⁸. Une communication indienne⁹ et une communication rwandaise¹⁰ présentaient des programmes pilotes intégrant les prises en charge du VIH et de la tuberculose ; les deux intervenants ont souligné le défi que représente la conjugaison d'une approche classique de santé publique de la tuberculose, confiée aux infirmières, et de la clinique du VIH, centrée sur les médecins et le soin individualisé. Les deux programmes ont introduit un dépistage de la tuberculose active dans le counseling du test VIH, et, réciproquement, un counseling VIH dans le dépistage de la tuberculose ; dans le programme rwandais, 25 % des patients ont été diagnostiqués séropositifs pour le VIH, dont un quart étaient porteurs d'une tuberculose active. En tout, plus d'une quinzaine de posters à Toronto décrivaient la mise en place de programmes pilotes d'actions coordonnées face au VIH et à la tuberculose en Afrique, en Asie ou en Europe de l'Est¹¹.

C'est ici qu'interviennent cependant les informations livrées par le rapport de la Fondation Soros à Toronto. Il pointe en particulier l'inégalité sociale dans l'accès à la prise en charge de la coinfection ; au Brésil, alors que les deux infections font le plus souvent l'objet de circuits de prise en charge distincts, seuls

les patients dotés d'un bon capital social accéderont à un double dépistage et à une prise en charge coordonnée. L'autre obstacle à la prise en charge conjointe des deux épidémies est le « *déficit choquant de connaissances sur la tuberculose chez les acteurs politiques et chez les malades* ». Une étude à Lagos révèle ainsi que 92 % des personnes séropositives interrogées ignorent tout des modes de transmission de la tuberculose et de son traitement. Le rapport insiste également sur la stigmatisation, corollaire de cette ignorance, dont sont victimes les personnes infectées par la tuberculose.

LE PROBLÈME CLÉ EST CELUI DU DÉFAUT DE COORDINATION ENTRE PRISE EN CHARGE DU VIH ET PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

COINFECTION VIH/TUBERCULOSE

Depuis 1990, les taux d'infection par la tuberculose ont été multipliés par un facteur 4 dans les pays qui sont durement affectés par l'épidémie de VIH. Les personnes séropositives ont 50 fois plus de risques de développer une tuberculose active durant leur vie que les personnes séronégatives. Selon les estimations du partenariat StopTB, la tuberculose est responsable d'au minimum 11 % des décès de personnes infectées par le VIH, et cette part peut aller jusqu'à 60 % dans certains pays.

La tuberculose est plus difficile à diagnostiquer chez les personnes séropositives, qui sont davantage susceptibles d'avoir un prélèvement négatif et de développer une tuberculose extra-pulmonaire. L'infection progresse en outre plus rapidement en présence du VIH. Pour les personnes séropositives, le moindre délai dans le traitement de la tuberculose peut s'avérer fatal. En outre,

les porteurs d'une tuberculose infectieuse non diagnostiquée sont davantage susceptibles de la transmettre autour d'eux, en particulier dans les régions où la prévalence du VIH est élevée.

L'OMS recommande de traiter simultanément le VIH et la tuberculose chez les personnes coinfectées. A Toronto, Diane Havlir a présenté une revue des connaissances sur les interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et traitements antituberculeux (« *Challenges in the treatment of TB/HIV Co-Infected Patients* », TULP0303).

L'inquiétude majeure soulevée à Toronto concernait les tuberculoses multi-résistantes. N.R.Gandhi a présenté en *late breaker* des données alarmantes au KwaZulu Natal, en Afrique du Sud (« *High prevalence and mortality from extensively-drug resistant (XDR) TB in TB/HIV coinfecting patients in rural South Africa* », THLB0210). Dans cette région rurale où le taux de coinfection VIH/tuberculose atteint 80 %, les expectorations de

1 540 patients recueillis entre janvier 2005 et mars 2006 ont montré que 41 % des patients étaient infectés par le bacille de la tuberculose, dont 41 % par une tuberculose multi-résistante, parmi lesquels un patient sur quatre (n=53) était résistant à tous les traitements de première et de deuxième ligne testés (extensively multi-drug resistant tuberculosis, XDR TB). La survie médiane de ces derniers patients était de 25 jours après le recueil de l'expectoration. Parmi ces 53 patients, tous ceux dont le statut VIH était connu (n=47) étaient séropositifs. L'analyse des expectorations suggérait une transmission communautaire ou nosocomiale chez ces patients. Pour Kevin De Cock, ces résultats signalent que le spectre de la tuberculose multi-résistante chez les personnes séropositives risque de saper les efforts accomplis pour l'accès aux traitements antirétroviraux. - MH

L'intérêt du défi que se sont donné les acteurs concernés à Toronto est bien, grâce à la coordination des actions face au VIH et à la tuberculose, d'importer dans la lutte contre la tuberculose les outils du VIH – en premier lieu la lutte contre la stigmatisation et le travail sur les connaissances et les représentations, et, d'autre part, d'importer dans la lutte contre le VIH les acquis de la lutte contre la tuberculose – au premier rang desquels l'approche de santé publique chère à l'OMS. Encore un signe, sans doute, de la fin de l'exceptionnalisme.

1 - OMS, IAS, Satellite « HIV & Tuberculosis : overcoming the fatal interactions », SUSAB18

2 - Diouf A. et al., « Tuberculosis incidence and risk factors among adult patients receiving HAART in Senegal: A 7-year cohort study », MOAB0105

3 - Open Society Institute, Public Health Program *Civil Society Perspectives on TB/HIV Policy* 2006

4 - McIntyre J., Fr

5 - Golub J.E. et al., « TB incidence by HAART and isoniazid prophylactic therapy in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil », MOPE0395

6 - StopTB Partnership, *Actions for life. The Global Plan to stop TB 2006-2015*, 2006, p.51

7 - Sow P.S., « Why there is a need for DOTS in HIV/AIDS services », StopTB, TB/HIV Working Group, 4th meeting, Addis Abeba, septembre 2004

8 - Akkip S. et al., « Expanding TB/HIV joint activities: from local success to a national action plan », MOPE0397

9 - Swaminathan S. et al., « In country experiences / lessons learned in low prevalence areas », TULP0305

10 - Gasana M. et al., « In country experiences / lessons learned in high prevalence areas », TULP0304

11 - MOKC502 - Providing continuum of care for patients with dual TB/HIV infections
MOKC504 - Diagnostic HIV counseling and testing of TB patients in Kinshasa, Democratic Republic of Congo: from pilot project to evidence-based policy development and roll-out

MOPE0168 - Integration of tuberculosis (TB) and HIV care in primary health care services in Lusaka, Zambia

MOPE0189 - Improving TB/HIV co-infection services in the Russian Federation

MOPE0196 - Active case finding of tuberculosis in a setting of high HIV prevalence: towards an integrated model of TB and HIV health care

MOPE0677 - Cost-effectiveness of voluntary counselling and testing within the integrated HIV/TB/STI ProTEST intervention in Malawi

MOPE0687 - Why franchising of TB and HIV/AIDS care and treatment makes good sense

MOPE0753 - Scale development of TB and AIDS stigma with TB patients in southern Thailand

TUPE0830 - Integration of TB services at HIV centers in Haiti

TUPE0902 - TB/HIV civil society advocacy: strategies for successful engagement in promoting TB/HIV collaborative policies

WEPE0939 - Implementation of TB/HIV integrated program in upper northern Thailand

THKC504 - Innovative policies and strategies in Cambodia for implementing TB/HIV collaborative activities within a challenging environment

THPE0201 - Integrated TB and HIV services: an approach for quality improvement of care

THPE0216 - Perceived barriers and proposed solutions to implement combined TB/HIV activities in Zambia and South Africa

SCIENCES SOCIALES

Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) :
une épidémie toujours active
Joseph Larmarange

Des pistes pour des interventions de prévention auprès
des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
Bruno Spire, Anne-Déborah Bouhnik

Trans' : les oublié-e-s
François Berdougo

Les femmes dans l'ombre des sciences sociales
Pascale Hancart-Petitot

HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC D'AUTRES HOMMES (HSH) : UNE ÉPIDÉMIE TOUJOURS ACTIVE

Joseph Larmarange

PopInter – Université Paris 5 / LPED
– IRD-Université de Provence

Les hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes restent durement touchés par l'épidémie, au Nord mais aussi au Sud.

En prélude à la Conférence, le Global Forum on MSM&HIV organisait les 10 et 11 août 2006 à Toronto une pré-conférence consacrée au VIH et aux hommes gays et autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) ¹. Son objectif : inaugurer la mise en place d'un forum mondial sur ces questions et mettre en lumière l'urgente nécessité d'augmenter les fonds et les actions en direction de cette population, dans la mesure où, selon le rapport 2006 de l'Onusida, seul un HSH sur vingt dans le monde a accès aux services de prévention et de soins dont il a besoin ², bien que les estimations de prévalence du VIH dans ce groupe soient plus élevées que dans tout autre groupe. Autre objectif, négocier la tenue d'une session plénière lors de la prochaine conférence de 2008 à Mexico. Cette année, les questions HSH ont surtout été débattues lors de sessions satellites, lors d'ateliers de renforcement des compétences, ou au village global. Seule une session d'abstracts ³ et un symposium ⁴ étaient explicitement centrés sur les HSH. Que ce soit à la pré-conférence ou dans les sessions consacrées aux HSH, les intervenants étaient dans une très grande majorité anglo-saxons (Etats-Unis, Canada, Australie, Royaume-Uni), puis mexicains

et asiatiques, les autres pays européens n'étaient peu ou pas représentés.

OÙ EN EST-ON AU NORD ?

La situation épidémique chez les HSH reste préoccupante dans les pays industrialisés, avec des prévalences élevées (voir tableau).

Ron Stall ⁵ a présenté les premiers résultats d'une revue de littérature sur les enquêtes ayant mesuré l'incidence chez les HSH ou les gay/bi de 1995 à nos jours, en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, en Australie et en Nouvelle-Zélande. 22 études indépendantes ont été retenues, fournissant 90 estimations annuelles d'incidence. L'incidence moyenne était de 1,93 % dans les enquêtes avec un échantillonnage communautaire.

Ron Stall a montré qu'une telle incidence, appliquée à une cohorte d'hommes ayant une prévalence de 8 % à l'âge de 20 ans, en supposant une absence de mortalité liée au VIH avant l'âge de 60 ans, induisait une prévalence de l'ordre de 25 % à 30 ans, et d'un peu moins de 50 % à 50 ans.

Il a particulièrement insisté sur la situation des Afro-américains, chez lesquels

une incidence annuelle de 4 % a été observée chez les 15-22 ans, et de 15 % chez les 23-29 ans dans une étude réalisée dans sept villes américaines entre 1994 et 2000. La prévalence chez les Afro-américains non hispaniques dans une enquête réalisée en 2005 dans cinq villes américaines était de 46 %, tandis qu'elle était de 21 % chez les Blancs non hispaniques, de 19 % chez les personnes appartenant à plusieurs groupes ethniques, et de 17 % chez les HSH hispaniques. De telles différences ne sont pas nouvelles puisqu'elles avaient déjà

été observées dès les années 1980 ⁶.

Peu de données concernant l'Europe ont été présentées. Le dernier rapport de surveillance du VIH/sida en Europe ⁷, sorti en août, met en évidence que la majorité des enquêtes réalisées sont basées sur le statut

SOUS L'IMPULSION DE L'ONUSIDA, UNE IMPORTANTE MÉTA-ANALYSE A ÉTÉ RÉALISÉE SUR LES RAPPORTS SEXUELS ENTRE HOMMES DANS LES PAYS À FAIBLES ET MOYENS REVENUS

sérologique déclaré par les enquêtés, ou sur des sous-groupes spécifiques (patients atteint d'une IST, personnes ayant effectué un test dans un centre de dépistage...). Il est alors difficile d'avoir une image précise de la prévalence réelle, ou de l'incidence, ou de pouvoir mettre en évidence une augmentation de celle-ci depuis 2000 (dans la mesure où les biais de recrutement

Tableau. L'épidémie chez les HSH à travers le monde

Sources :

pays industrialisés : George Ayala, *HIV/AIDS & MSM in North American and Europe*, MSM pré-conference.

pays à faibles et moyens revenus : Carlos Caceres, *Global overview oh HIV prevalence and risk behaviours among MSM in low and middle income countries*, THBS0201.

région	proportion d'hommes ayant déjà eu un partenaire sexuel masculin au cours de la vie		HSH ayant déjà eu un rapport sexuel avec une femme (en %)	prévalence du VIH chez les HSH
pays industrialisés				
Europe de l'Ouest				10-20 %
Canada				10-16 %
Etats-Unis				25 %
Mexico				15 %
pays à faibles et moyens revenus				
Afrique subsaharienne	-	-	40-50 %	-
Asie du Sud	6-10 %	5-8 %	30-50 %	0-15 %
Asie du Sud-Est et Pacifique	6-12 %	3-6 %	40-50 %	0-15 %
Asie de l'Est	3-5 %	-	60-70 %	1-4 %
Moyen-Orient et Afrique du Nord	-	-	-	0-2 %
Caraïbes	1-4 %	-	-	-
Amérique Latine	6-20 %	2-8 %	10-50 %	10-20 %
Europe de l'Est	6-15 %	3-10 %	20-40 %	0-10 %

induisent inévitablement une variation de la prévalence mesurée). Cependant, l'augmentation très importante (+45 %) des cas de séropositivité rapportés chez les HSH indique clairement une augmentation des nouvelles infections dans cette population, la prévalence se situant entre 10 et 20 % en Europe de l'Ouest, et probablement en dessous des 5 % dans les pays de l'Est.

ET AU SUD ?

Sous l'impulsion de l'Onusida, une importante méta-analyse a été réalisée sur les rapports sexuels entre hommes dans les pays à faibles et moyens revenus⁸ (voir tableau). Il en ressort que le nombre d'études sur les HSH dans ces pays reste limité. La majorité a été réalisée en Amérique Latine, en Asie du Sud et dans les Caraïbes. Seulement moins d'un tiers de ces enquêtes a mesuré la prévalence du VIH. Bien qu'il semble enfin admis que l'homosexualité est une

LE PARADIGME LGBT (LESBIENNE GAY BI TRANS), ISSU D'UNE CONSTRUCTION CULTURELLE OCCIDENTALE, N'EST PAS ADAPTÉ POUR RENDRE COMPTE DE LA DIVERSITÉ DES HOMOSEXUALITÉS

réalité sur ce continent, l'Afrique subsaharienne reste la région la moins étudiée. Seules 8 études ont été recensées, et aucune ne fournit de données de prévalence⁹.

Les prévalences observées chez les HSH sont largement supérieures à celles observées en population générale. Cela a été confirmé par Chris Beyer¹⁰ qui a présenté des résultats montrant que la prévalence chez les HSH était, dans des pays à faible prévalence au niveau national, 10 à 20 fois supérieure à celle observée en population générale¹¹.

Dans un grand nombre de pays, ces épidémies se développent de manière « masquée » dans des contextes de stigmatisation, de discrimination et/ou de criminalisation de l'homosexualité masculine.

De nombreux intervenants ont par ailleurs rappelé que les droits de l'individu et le droit à vivre sa sexualité de manière épanouie étaient fondamentaux dans la lutte contre le VIH/sida, dans la mesure où le non-respect de ces droits augmente significati-

vement la vulnérabilité des individus et limite l'accès à des services de prévention, de soins et de prise en charge thérapeutique.

Les résultats de cette méta-analyse montrent par ailleurs qu'une large majorité des HSH ont également eu des rapports avec des femmes. Ce fait ne concerne pas que les pays à revenus faibles et moyens, mais aussi certains HSH des pays du Nord, amenant ainsi quelques présentateurs à parler d'HSHF (Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et des femmes).

DE QUI PARLE-T-ON ?

Plusieurs intervenants sont revenus sur les concepts utilisés pour caractériser les homosexuels¹². Le paradigme LGBT (Lesbienne Gay Bi Trans), issu d'une construction culturelle occidentale, n'est pas adapté pour rendre compte de la diversité des homosexualités, que ce soit dans les pays du Sud, où d'autres formes de construction culturelle de l'érotisme entre hommes existent, ou bien dans les pays du Nord, où de nombreux HSH ne se reconnaissent pas dans ces définitions. Il importe d'être vigilant dans les comparaisons, à la fois entre différents

pays, mais aussi au sein d'une même société. Certains termes, comme celui de *bareback sex*, sont ainsi abusivement utilisés dans des contextes où ils perdent leur sens.

La terminologie HSH (Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes) est également problématique. Permettant d'identifier les individus par ce qu'ils font et non ce qu'ils sont, cette terminologie induit régulièrement une focalisation sur les comportements en omettant le contexte socio-historico-culturel dans lequel s'inscrivent les pratiques et qui leur donne sens. Gary Dawsett a souligné lors d'un satellite combien l'approche HSH agrège différentes formes de cultures érotiques entre personnes de même sexe dans une seule et même catégorie, masquant ainsi des différences fondamentales pour la compréhension des comportements et pratiques et pourtant nécessaires pour développer des actions de prévention appropriées et efficaces.

D'autre part, la construction des normes et des rôles chez les HSH ne peut être appréhendée sans une prise en compte plus globale des représentations de genre et de la masculinité dans les sociétés où ils vivent ¹³.

Vingt-cinq ans après le début de l'épidémie, les HSH restent particulièrement touchés et vulnérables face au VIH. En Occident, l'épidémie continue de progresser, interrogeant une prévention qui s'essouffle. Dans d'autres pays, notamment en Afrique, on commence à peine à se rendre compte de la situation. Si les activistes et les associations commencent à s'organiser, la recherche, elle, peine à suivre.

1 - www.msm-aids2006.org

2 - Onusida, *Rapport global sur l'épidémie VIH/sida*, 2006

3 - Jones K. et al., « What is Working (or not) for HIV prevention Among MSM? », MOAC01

4 - Session « Emerging and Re-Emerging HIV Epidemics among Gay and non-Gay Identified MSM », THBS02

5 - Stall R., « Re-Emerging HIV epidemics among MSM in the United States and other industrialized nations : evidence and insight », THBS0202

6 - Samuel M. et al., « Prevalence of HIV in Ethnic Minority Homosexual/Bisexual Men », JAMA, 1987, 257, 1901-2

7 - EuroHIV, *HIV/AIDS surveillance in Europe, Mid-year report 2005*, 2006, n° 72, www.eurohiv.org

8 - Caceres C., « Global overview of HIV prevalence and risk behaviours among MSM in low and middle income countries », THBS0201
Les résultats de cette étude ont été publiés en juin 2006 dans STI, 82 Suppl 3, iii3-9

9 - Il existe néanmoins une étude sénégalaise ayant mesuré la prévalence du VIH chez les HSH mais elle n'a semble-t-il pas été prise en compte. La prévalence observée était de 21,5% à Dakar (Wade I. et al., « HIV infection and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Senegal », AIDS, 2005, 19(18):2133-40).

10 - Beyrer C., « Overview of HIV Epidemics Among MSM in Developing Countries », THSA09

11 - Sénégal, Cambodge, Thaïlande, Singapour, Etats américains frontaliers avec le Mexique, Pérou, Argentine, Ukraine

12 - Dowsett G., « The Problematic Category of MSM : Masculinity, sexuality and HIV/AIDS », THSA09

13 - Satellite « Gender, Culture and Male Sexual Identities : Implications for HIV/STI Prevention », SUSA24

Discussion de posters, « All Men are Not the Same : Masculinities, Risk and HIV », TUPDD

DES PISTES POUR DES INTERVENTIONS DE PRÉVENTION AUPRÈS DES HOMMES AYANT DES RELATIONS SEXUELLES AVEC DES HOMMES

Bruno Spire
Anne-Déborah Bouhnik
Inserm U379 (Marseille)

L'épidémie est toujours active chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Où en est-on avec la prévention? Quelques pistes d'intervention étaient ouvertes à Toronto.

Pendant plusieurs années, la recherche s'est intéressée aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) dans les pays du Nord, en considérant que l'épidémie dans les pays en développement était purement hétérosexuelle. La Conférence de Toronto a non seulement bousculé cette idée, mais aussi permis d'apporter des pistes pour des interventions de prévention.

De nombreuses communications ont porté sur les HSH dans différents contextes, aussi bien au Nord qu'au Sud.

EN ASIE

C'est en Thaïlande¹ qu'une étude épidémiologique rigoureuse a pu être menée en mesurant l'évolution de la séroprévalence à Bangkok entre 2003 et 2005, à partir d'échantillons de HSH fréquentant les lieux de commerce sexuel. Cette étude a montré une augmentation significative de la prévalence de 17 à 28%. L'augmentation concerne toutes les classes d'âge, notamment les jeunes de moins de 22 ans, avec 20% de prévalence. Elle concerne également les travailleurs du sexe et les transgenres.

En Chine, une étude a porté sur près de 2 000 HSH lecteurs de la presse gay dans 6 villes du pays². Elle a montré que 17% des répondants n'utilisaient jamais de préservatif et qu'un tiers d'entre eux n'en avait pas utilisé lors du dernier rapport. De plus, les HSH ont, pour une grande partie d'entre eux (29%), des relations sexuelles avec des femmes, ce qui souligne le besoin de mettre en place des programmes de prévention ciblant les HSH pour éviter une généralisation de l'épidémie. Une autre étude chinoise a pu

mettre en place des méthodes pour estimer la taille de la population des HSH de la ville de Kuming dans la province du Yunnan. Ainsi, on estime à 5 000 le nombre de HSH – dont environ 1 000 sur Internet – qui devraient avoir accès à des interventions de prévention³.

PRÉVENTION PAR LES PAIRS AU NORD

Dans les pays du Nord, les communications ont essentiellement essayé de dégager des pistes pour des interventions auprès des HSH. Une communication a insisté sur l'importance des interventions par les pairs, en soulignant que celles-ci doivent s'appuyer sur les théories psychosociales, et faire appel à des colla-

borations multidisciplinaires entre acteurs de terrain et chercheurs pour pouvoir être efficaces sur le long terme⁴. Par exemple, une expérience australienne a tenté de s'adresser spécifiquement aux HSH séronégatifs, et s'est inspirée de résultats de recherche qualitatives par la méthode des *focus groups*⁵. Ceux-ci indiquaient que les bénéficiaires individuels de

la séronégativité ne ressortaient pas assez des campagnes de prévention. Au travers de différents supports et de sites Internet, une campagne de prévention s'est construite à partir

de témoignages de vie de HSH séronégatifs. La campagne n'était pas stigmatisante pour les HSH séropositifs, et a permis un espace d'expression autour du VIH pour l'ensemble des HSH.

Aux Etats-Unis, l'épidémie de VIH chez les HSH progresse le plus parmi les jeunes Afro-américains. C'est auprès de ce groupe qu'une intervention par les pairs a été mise en place couplée à une évaluation comportementale⁶. L'intervention comportait des groupes de parole où les participants discutaient collectivement des déclarations sur le VIH des leaders de la communauté. Des démonstrations d'utilisation des outils de prévention complétaient par ailleurs l'intervention. Un

LA CONFÉRENCE DE TORONTO A BOUSCULÉ L'IDÉE SELON LAQUELLE L'ÉPIDÉMIE DE SIDA AU SUD SERAIT SEULEMENT HÉTÉROSEXUELLE

mode d'évaluation « avant/après » a permis de mesurer l'évolution des comportements sexuels à risque sur une année, grâce à des autoquestionnaires tous les 4 mois. L'évaluation a ainsi démontré une réduction des rapports anaux non protégés, de 42 % avant l'intervention à 28 % après un an. La réduction des pratiques à risque est plus importante pour les HSH ayant des rapports anaux réceptifs.

SÉROTRIAGE ?

Une communication a pourtant constaté une stabilisation de l'incidence du VIH (mesurée par les marqueurs de séroconversion récente) chez les gays à San Francisco entre 2000 et 2004⁷. Pendant la même période, les données de surveillance comportementale ont constaté une augmentation des pénétrations anales non protégées en général, mais une baisse des relations non protégées avec des partenaires de statut sérologique inconnu. Par ailleurs, l'incidence des infections sexuellement transmissibles a également augmenté. Ces données prises dans leur ensemble posent la question de l'efficacité partielle des stratégies de sérotriage adoptées par certains HSH de San Francisco, ayant pu ainsi stabiliser l'incidence du VIH (et non des IST) malgré la hausse des comportements non protégés.

FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs communications ont recherché ou confirmé des causes pouvant expliquer chez les HSH les raisons des comportements sexuels à risque. L'association entre consommation de drogues psychoactives (comme le crystal) et les rapports anaux non protégés a été confirmée⁸. Certains nouveaux contextes, comme le viol dans certaines communautés maoris en Nouvelle-Zélande, ont été identifiés⁹. En France, une analyse de l'étude Vespa focalisée sur les HSH

infectés par le VIH a pu démontrer l'association entre la dissimulation du statut sérologique au partenaire sérodifférent, et la non-utilisation du préservatif¹⁰. Une autre étude a rapporté une association entre la compulsion sexuelle, mesurée par une échelle psychométrique auprès de HSH utilisateurs d'Internet, et le risque de ne pas utiliser le préservatif lors du dernier rapport¹¹.

Plusieurs communications ont décrit des interventions auprès des HSH sur Internet, nouveau lieu de rencontre déjà largement décrit^{12,13}. Bien que ces interventions soient le produit de collaborations entre chercheurs et acteurs de terrain, la plupart d'entre elles n'ont pas fait l'objet d'évaluations d'efficacité.

Aux Pays-Bas, une intervention ciblant les HSH faisant des rencontres sur Internet a été mise en place¹⁴. Cette intervention se fait au moyen d'un acteur de prévention virtuel

DES DONNÉES ONT SOULEVÉ LA QUESTION DE L'EFFICACITÉ PARTIELLE DES STRATÉGIES DE SÉROTRIAGE, AVEC UNE STABILISATION DE L'INCIDENCE DU VIH, MAIS NON DE CELLE DES IST, ET MALGRÉ UNE HAUSSE DES COMPORTEMENTS NON PROTÉGÉS

qui est introduit dans la liste des « tchateurs ». Les utilisateurs qui s'adressent à cet acteur virtuel sont redirigés sur un site convivial où la conversation s'engage sur la prévention à l'aide d'un quiz. L'efficacité à court terme (3 mois) a été évaluée en ran-

dominant les « tchateurs » à partir des adresses e-mail des participants. Une plus grande utilisation du préservatif a pu être démontrée pour les deux tiers des participants qui déclaraient pratiquer la pénétration anale avec des partenaires occasionnels : le taux de protection systématique 3 mois après l'intervention est de 55 % dans le groupe ayant été dirigé vers l'acteur de prévention virtuel, contre 45 % dans le groupe contrôle. Il est aussi intéressant de noter que 93 % des participants aimeraient savoir si les utilisateurs des sites Internet ont l'intention de se protéger ou non. Enfin, une étude américaine auprès des HSH utilisant des sites de rencontre par Internet semble indiquer que 70 %

d'entre eux accepteraient de pouvoir utiliser des systèmes de notification des partenaires pour les IST sur Internet, si un tel système était mis en place¹⁵.

1 - Van Griensven F. et al., « Surveillance of HIV prevalence among populations of men who have sex with men in Thailand, 2003-2005 », MOAC0101

2 - Xu H. et al. « HIV epidemic status and behavioral surveillance among HSH in China », WEAC0304

3 - Zhang Y. et al., « Size estimation of HSH and methodology study in Kuming, province of Yunnan, China », TUAC0404

4 - Wentzlaff-Eggebert M.A. et al., « The professional peer-how program structure can creatively respond to increasing complexity in HIV prevention with HSH », WEKC201

5 - Grierson J. et al., « Being positive about staying negative: the power of first person narrative in HIV prevention », MOAC0102

6 - Jones K. et al., « Evaluation at a community-level peer-based HIV prevention intervention adapted for young black men who have sex with men (HSH) », MOAC0103

7 - Truong H.M. et al., « HIV serosorting? Increases in sexually transmitted infections and risk behavior without concurrent increase in HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco », MOAC0105

8 - Bullock S.L. et al., « Crystal metamphetamine use and participation in unsafe sex among poly-drug using men who have sex with men », TUAX0203

9 - Reynolds P. et al., « Rape, violence and HIV transmission among men who have sex with men », MOAD0304

10 - Bouhnik A.D. et al., « Unsafe sex in steady partnership among HIV-infected patients: evidence from a large representative sample of HIV-infected outpatients attending French hospitals (VESPA ANRS EN-12) », WEAC0101

11 - Rhodes S. et al., « The development of cyber-based education and referral men for men (CyberM4/M): a chat room-based intervention to prevent HIV infection among gay men and HSH », THPDC03

12 - Ayala G. et al., « Mysexycity.com: a web based HIV prevention intervention for HSH », THPDC04

13 - Coleman E. et al., « Compulsive sexual behavior and risk for unsafe sex for online liaisons for men who use the internet to seek sex with men : results of the Men INternetSex (Mints II) study II », THPDC06

14 - Harterink P. et al., « A theory-based, tailored, interactive intervention directed at HSH who meet sexual partners through internet chat sites : effective for HSH who practice UAI with casual partners », MOAC104

15 - Mimiaga M.J. et al., « Acceptability and utility of a partner notification system for sexually transmitted infection exposure using an internet-based partner seeking website for men who have sex with men », THPDC02

KABP EN RUSSIE

L'ANRS soutient une étude présentée à Toronto par C. Marimoutou sur les connaissances, attitudes, représentations et pratiques des jeunes face au VIH à l'Université de Saratov, en Russie.

Le questionnaire KABP des enquêtes françaises a été traduit en russe et proposé à 354 étudiants âgés en moyenne de 18 ans. S'ils connaissaient bien les principaux modes de transmission du VIH, ils partageaient cependant largement de fausses croyances quant à la transmission via les moustiques, toilettes publiques, etc. 87 % d'entre eux considéraient que le choix du partenaire constituait une bonne protection contre le VIH, et ils étaient 91 % à attribuer une telle vertu au fait d'être régulièrement testé. Ils n'étaient que 30 % cependant à savoir que le dépistage du VIH pouvait être gratuit. Surtout, ils étaient 71 % à croire que « les préservatifs ne sont pas nécessaires quand on s'aime ». Seul un étudiant sur deux déclarait envisager de travailler avec une personne séropositive ; un sur quatre accepterait de manger dans la maison d'une personne séropositive ; 10 % accepteraient de lui laisser leurs enfants ; et 1,4 % d'avoir des rapports sexuels protégés avec une personne séropositive. Dans leur grande majorité, les étudiants considéraient qu'il faut séparer les patients séropositifs des autres, et que le dépistage devrait être obligatoire pour certaines catégories de la population (femmes enceintes, soldats, médecins, usagers de drogues), et que les résultats devraient être communiqués à la famille, au partenaire sexuel et aux médecins.

Seuls 2 étudiants sur 3 ont répondu aux questions qui concernaient l'utilisation du préservatif ; 39 % déclaraient l'avoir utilisé pour leur premier rapport sexuel, et 37 % à chaque rapport occasionnel.

Le travail à faire est vaste, concluaient les auteurs. - MH

Marimoutou C. et al., « KABP study in first year students of Saratov University, Russia », THPE0388

ANRS

TRANS' : LES OUBLIÉ-E-S

François Berdougo
Act up-Paris

A Toronto, 24 abstracts étaient dédiés aux trans' : une population dont la vulnérabilité au VIH mal connue et mal prise en charge commence tout juste à être reconnue.

Alors qu'émerge depuis peu, au sein des communautés trans' et sida françaises, un discours public sur l'impact de l'épidémie parmi les personnes trans' ¹ et que nous manquons de données sur la situation française, la Conférence de Toronto pouvait être l'occasion de nourrir notre expertise. Avant de poursuivre, clarifions la terminologie. Les données dont il sera question ici concernent, en anglais, les « *transgenders* », traduit en français par « transgenres ». Ce terme s'est récemment substitué à celui, médical, de « transsexuel », qui réduisait le parcours de vie des personnes à l'intervention chirurgicale qu'elles pouvaient avoir vécu. En revanche, « transgenre » n'implique plus la problématique de l'opération et a une définition plus large que « transsexuel », puisqu'il désigne toute personne qui vit dans une identité autre que son identité de naissance et biologique ². En France, le terme le plus employé dans la communauté est celui de « trans' » qui désigne des hommes et des femmes transgenres ³ – sachant que l'on parle des trans' dans leur sexe d'arrivée et pas dans celui de départ – opérés ou non. C'est celui que nous emploierons ici.

QUESTIONS

On ne trouvait pas, dans le programme, de session spécifique aux enjeux des trans'. Seuls un atelier de renforcement

des compétences ⁴ et une réunion satellite au sein du Village global ⁵ permettaient de participer à l'élaboration d'une stratégie de prévention en direction des trans'. Quant aux abstracts, 24 (sur plus de 10 000 soumis) traitaient spécifiquement des enjeux des trans' et présentaient les résultats de recherches, de recherches-actions ou d'actions de terrain, menées par des professionnels de l'action sanitaire et/ou sociale, par les membres des communautés ou par ces trois types d'acteurs. Ils se répartissent assez également entre les domaines « Epidémiologie, prévention et recherche en prévention » (11) et « Sciences sociales, comportements et économiques » (12, dont 8 pour le sous-domaine « Transgenres & Intersexuels »), le dernier abstract étant classé dans le domaine « Recherche clinique, traitement et soins ». L'Asie (Inde et Thaïlande surtout) et l'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada) sont très majoritaires, avec respectivement 10 et 9 abstracts. Les rédacteurs de ces travaux sont issus d'associations ou d'ONG (11), d'institutions universitaires (8) ou des deux à la fois (5). Les données présentées portent sur la prévalence du VIH au sein des communautés trans', les déterminants des prises de risque, l'épidémiologie des comportements de prévention, les enjeux de l'accès aux soins et à une prise en charge médicale de qualité, enfin sur l'implication des personnes

concernées dans la lutte contre l'épidémie ⁶.

DES DROITS

La question des droits des personnes trans' parcourt tous les travaux présentés à Toronto et est au cœur des préoccupations de la communauté. Elle a en particulier été l'objet principal de l'atelier communautaire, faisant passer son sujet annoncé (l'élaboration d'une stratégie de prévention auprès des trans') à l'arrière-plan. Les quatre oratrices, toutes trans', ont décrit à quel point la discrimination et l'absence de reconnaissance juridique et sociale, ainsi que les violences exercées contre les trans' (y compris par les forces de l'ordre) faisaient obstacle à la mise en place d'actions efficaces

LA QUESTION DES DROITS DES PERSONNES TRANS' PARCOURT TOUS LES TRAVAUX PRÉSENTÉS À TORONTO

auprès des communautés. En France d'ailleurs, les trans' réclament en vain, pour les personnes non opérées, un changement du numéro de sécurité sociale à leur demande, ce qui faciliterait les rapports avec l'administration et, éventuellement, la relation thérapeutique ⁷.

DÉNOMBRER ET CONNAÎTRE

Le premier défi à relever si l'on souhaite réfléchir aux enjeux de l'épidémie parmi les trans' est la connaissance de l'épidémie au sein de cette communauté et, en particulier, celle de la prévalence. Remarquons qu'en France, il n'existe

pas de données à ce sujet. A Toronto, les résumés présentés permettent diversement de s'en faire une idée, soit qu'ils présentent des données supposées connues sans en présenter les sources, soit qu'ils extrapolent à partir de la prévalence au sein d'autres groupes de population « proches »⁸, soit qu'ils rapportent des données d'une enquête, soit enfin que les travaux présentés aient eux-mêmes eu pour objet de produire des connaissances en la matière.

Ainsi, pour la première catégorie, on lit que la prévalence du VIH parmi les femmes trans' se situe entre 26 et 63 %, qu'elle est, à ce titre, « un défi international »⁹, et qu'on estime qu'elle se situe dans une fourchette de 11 à 78 %¹⁰ parmi les femmes trans' vivant aux Etats-Unis. Puis, à Bangkok, qu'elle est présumée supérieure à celle des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (28 %) ¹¹. On apprend encore qu'un article de la US Leadership Campaign on AIDS l'estime entre 14 et 69 %, sur la base de l'expression, par les trans', de leurs besoins en matière de VIH/sida et des études sur leurs comportements sexuels à risque ¹².

Plus intéressantes sont les études de prévalence présentées. En Thaïlande (Bangkok, Chiang-Maï et Phuket), en 2005, la prévalence découverte parmi les 474 personnes incluses dans l'étude était de 13,5 % ¹³. A San Francisco, la prévalence du VIH que déclarent les 540 femmes et 231 hommes trans' inclus dans le projet TRANS depuis 2003 s'élève respectivement à 25 et 2 % ¹⁴. Aux Pays-Bas, la prévalence du VIH parmi 45 trans' travailleuses du sexe était, en 2002, de 18,2 %, contre 5,3 % parmi les femmes travailleuses du sexe ¹⁵. Enfin, à Mumbai (Inde), la prévalence du VIH parmi 205 femmes trans' qui accèdent au dispositif de dépistage est de 40 % ; celle de la syphilis est de 25 % ¹⁶. Soit, pour cette dernière catégorie d'abstracts, un taux de prévalence très élevé puisque se situant entre 13 et 40 %.

Les études présentées ne permettent toutefois pas de conclure à une forte prévalence généralisée dans les communautés

trans', dans la mesure où elles portent sur de petits échantillons de population, et majoritairement sur des travailleurs du sexe et peu ou pas sur des trans' qui ne se prostituent pas. Remarquons au passage que le principal stéréotype discriminatoire subi par les femmes trans' est celui qui laisse entendre que le seul métier souhaité et possible est celui de prostituée ; or l'on sait que des femmes trans' n'exercent pas cette activité. Il est donc nécessaire de mener des études épidémiologiques de plus grande ampleur qui permettraient de déterminer le nombre de personnes trans' ¹⁷, leur profil sociodémographique et de connaître la prévalence du VIH parmi elles.

ACCÈS AUX SOINS

L'un des enjeux majeurs de la prise en charge médicale des personnes trans' touchées par le VIH est leur accès au système de soins et aux services de santé. Les obstacles au développement d'actions de prévention et de réduction des risques ou à un accès aux soins de qualité que les travaux présentés identifient sont, très fréquemment, la méconnaissance, par les professionnels de santé, des enjeux et problématiques spécifiques des trans' ainsi qu'un très fort sentiment, chez les personnes concernées, d'isolement et de stigmatisation de la part des soignants, allant parfois jusqu'au refus de soins. Les quelques programmes présentés tentent de lever ces freins dans la fourniture de prestations de santé adaptées. Ils portent essentiellement sur la formation et l'acculturation des agents de santé, qu'ils soient professionnels médicaux ou non-médicaux. A San Francisco et dans le Vermont ¹⁸, un centre de formation sur le sida a mis en place une formation de formateurs, destinée à apporter aux cliniciens VIH une connaissance des problématiques des trans' séropositives. Elle a permis, après deux ans, d'élaborer un partenariat entre le centre de formation et les commu-

nautés trans' de huit sites au sein desquels ont été recrutées des trans' choisies pour leur potentiel de formateurs, et de concevoir un modèle de formation inédit. De même, un centre de formation à la prévention du VIH et des IST de Californie ⁹ offre, depuis 2004, une formation destinée à accroître la capacité des agents de santé à travailler auprès des trans'. 159 d'entre eux (animateurs de santé, *counselors*, infirmiers et médecins) ont ainsi été formés, notamment sur les pratiques à risque des travailleurs du sexe en matière de VIH et d'IST ou les comportements de leurs clients. Les résultats, évalués en termes de perception par les participants des compétences acquises, montrent un accroissement important (28 % en moyenne sur 14 des critères d'évaluation) de leurs capacités et de leur confiance à intervenir auprès des trans' ¹⁹. La présence de trans' parmi les formateurs est apparue aux participants comme l'un des déterminants de cette réussite.

SANTÉ COMMUNAUTAIRE

L'implication des communautés trans' dans les programmes qui leur sont destinés est l'un des éléments clefs de la réussite des expériences présentées. Celle menée à Phnom Penh (Cambodge) ²⁰ pour accroître l'usage du préservatif parmi les trans' travailleuses du sexe et lutter contre les discriminations subies de

la part des équipes médicales a montré l'efficacité de la formation par les pairs en termes de diffusion d'information. Les groupes d'autosupport ont en effet fortement contribué à

promouvoir les pratiques de *safe sex*, à inciter à la réalisation de dépistages réguliers des IST, à diffuser des connaissances sur la prise en charge du VIH et à sensibiliser à la solidarité avec les personnes atteintes. Les chantiers à venir sont : l'implication d'un nombre plus important de pairs, le renforcement du partenariat entre les communautés trans' et les institutions publiques afin, notam-

ON DOIT DÉPLORER L'ABSENCE, AU SEIN DE LA CONFÉRENCE, DE TRAVAUX DE RECHERCHE MÉDICALE SPÉCIFIQUES AUX TRANS'

ment, de permettre un meilleur accès des personnes aux services de santé et de demander leur inclusion dans le dispositif de surveillance de l'épidémie. Au Nigeria ou au Ghana ²¹, un groupe d'autosupport a été créé au sein d'un réseau de cliniques de soins primaires afin d'améliorer l'inscription des trans' séropositives dans la démarche de soins, leur adhérence aux traitements et de lutter contre leur sentiment d'isolement et de stigmatisation. 12 personnes, dont des travailleuses du sexe, ont participé, durant deux ans, à des sessions régulières au cours desquelles ont été abordés l'éducation mutuelle sur le *safe sex*, les aspects médicaux du VIH, la lutte contre la discrimination, les enjeux de l'usage du préservatif et les risques de la violence physique des clients. Le maintien de l'apparence physique des femmes trans' malgré le VIH et les traitements est apparu comme une préoccupation majeure. Au terme du processus, les participantes ont fait part d'un accroissement spectaculaire de leur confiance dans le personnel soignant, et le nombre de rendez-vous médicaux manqués par les membres du groupe a chuté de 64 % en 2003 à 12 % en 2004. Ce groupe a constitué une communauté de soutien qui a permis à ses membres, en développant une appréhension globale de leurs problématiques, d'accroître leur adhérence aux soins et de renforcer leur estime de soi.

MEILLEURE PRISE EN COMPTE

Avec les trans', l'épidémie de VIH/sida nous pose, une fois de plus, la question des droits des personnes – comme elle le fit notamment pour les homosexuels. En effet, l'absence des trans' des systèmes de surveillance épidémiologique et des programmes de santé publique, la quasi-inexistence de stratégies de prévention et de réduction des risques en direction des trans' – en dehors du prisme du travail du sexe –, l'absence de prise en compte de leurs spécificités en matière de prise en charge médicale et, bien sûr, les problèmes d'estime de soi, de discrimination et de stigmatisation révèlent un criant

déficit de reconnaissance sociale et juridique. Il ne faudrait cependant pas que le combat pour la reconnaissance des droits des trans' – qui doit se livrer dans l'arène médiatique, politique et sociale – fasse écran à la mise en place d'une stratégie concrète de lutte contre l'épidémie. On doit à ce propos déplorer l'absence, au sein de la Conférence, de travaux de recherche médicale spécifiques aux trans'. Pourtant, certains enjeux, comme les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les traitements hormonaux, ont été identifiés par la communauté scientifique française comme suffisamment importants, car potentiellement dangereux pour les personnes, pour être abordés dans la dernière édition du rapport d'experts sur la prise en charge médicale ²². Aujourd'hui, les institutions sanitaires, les chercheurs, les soignants et les acteurs de la prévention ont un rôle essentiel à jouer dans une meilleure prise en compte des besoins spécifiques des trans' en matière de VIH/sida, en particulier en termes d'accès au système de santé ou de prise en charge médicale adaptée.

1 - Pour la première fois en 2005, le mot d'ordre de la marche « Existrans » portait sur le sida ; voir aussi la 59^e RéPI d'Act up-Paris, 28/06/06 ; www.actupparis.org/article2454.html

2 - H.Hazera, commission Trans' d'Act up-Paris

3 - voir les travaux de T.Reucher

4 - « Transgender and network care of transgender patients with HIV », TUSB06

5 - « Building a global transgendered HIV/AIDS prevention strategy », Village global, WEPA43

6 - on ne pourra privilégier ici les travaux portant sur les déterminants des prises de risque et l'épidémiologie des comportements de prévention

7 - Act up-Paris, *La communauté du silence*, 2005

8 - WEPE0853 ; les auteurs extrapolent la prévalence connue parmi les HSH de Bangkok pour présumer que celle des trans' lui est supérieure

9 - Sausa L. et al., « Impact of an innovative HIV/STD prevention training program in improving skills of health providers working with transgender clients », MOPE0617

10 - Craig S. et al., « Lessons learned from a rapid testing project among male to female (MtF) transgender Latinas », CDD0192

11 - Apichaisiri T. et al., « Promoting consistent condom and water-based lubricant (WBL) use among transgenders : findings from Pattaya, Thailand », WEPE0853

12 - Bushnell S. et al., « Addressing and promoting transgender-specific HIV/AIDS issues through community based interventions », CDD0196

13 - Wimonsate W. et al., « Risk behavior, hormone use, surgical history and HIV infection among transgendered persons (TG) in Thailand, 2005 », MOPE0349

14 - Nemoto T. et al., « Transgender resources and neighborhood space (TRANS) project in San Francisco, USA », CDC0662

15 - Van Veen M. et al., « Substantial risk behaviour among transgender sex workers in the Netherlands », MOPE0478

16 - Kumta S. et al., « Sexual risk behavior and HIV prevalence among male-to-female transgendered people seeking voluntary counseling and testing services in Mumbai, India », MOAD0303

17 - Les associations trans' françaises s'accordent sur le chiffre de 50 000 à 60 000 personnes vivant dans un genre opposé à leur sexe biologique, voir Act up, loc.cit.

18 - Bernstein M. et al., « Building HIV provider capacity for serving infected transgender populations : a train-the-trainer model », MOPE0612

19 - Parmi ces critères : capacité de mieux communiquer avec des trans', être plus à l'aise lors des interventions, identifier les leviers d'action efficaces

20 - Chanthan M., « The plight of transgender in Phnom Penh », THPE0293

21 - Nwando O., « HIV/AIDS transgender support group : improving care delivery and creating a community », CDB1130

22 - Yéni P. (dir), *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*, 2006, 73-74

LES FEMMES DANS L'OMBRE DES SCIENCES SOCIALES

Pascale Hancart-Petitot
CReCSS/IFEHA,
Université Paul Cézanne (Aix-Marseille)

La recherche en sciences sociales présentée à Toronto était-elle à la hauteur des attentes que l'on pouvait légitimement concevoir? Les déterminants sociaux de l'épidémie, pour être reconnus, n'en demeurent pas moins insuffisamment adressés, souvent par manque de rigueur dans le questionnement scientifique: cas d'école avec une session consacrée aux femmes.

L'épidémie de VIH a montré que les problèmes liés au sexe, au genre et à la sexualité sont déterminés à l'échelle individuelle par les relations intimes et privées qu'entretiennent les hommes et les femmes. Au niveau collectif, ces questions apparaissent comme un révélateur des nombreux agencements des rapports sociaux entre les sexes, des structures familiales, et des contextes économiques et politiques. Des travaux ont documenté la vulnérabilité des femmes par rapport à l'épidémie à VIH. Ce constat est présenté aujourd'hui comme un consensus par les organisations internationales de santé publique. Dans cette perspective, la question de savoir si les femmes « font » mieux que les hommes – sous-entendu, en matière de « gestion » individuelle de l'épidémie –, semblait présenter, *a priori*, une opportunité de discuter ce consensus et de le mettre à l'épreuve de l'ethnographie.

« *Women: Doing Better than Men?* » était le titre donné à une session de présentation de travaux scientifiques menés au sujet des conséquences sociales, culturelles, physiques et psychologiques de

l'infection à VIH pour des femmes dans des contextes variés¹. Cependant, deux communications mises à part, les travaux présentés ne proposaient aucune comparaison « genrée » des situations.

INÉGALITÉS ET SURVIE

Une étude menée au Botswana et au Swaziland notait que 20 à 30 % des personnes interrogées souffraient d'une insuffisance alimentaire dans les 12 mois précédant l'enquête. Dans ce contexte, l'étude présentait des résultats en faveur de l'existence d'une corrélation entre l'insuffisance alimentaire et les comportements sexuels à risque des femmes (utilisation irrégulière des préservatifs et commerce sexuel). Aucune corrélation entre ces deux facteurs n'était retrouvée chez les hommes². Au terme de ce travail, il aurait été intéressant de décrire les stratégies de survie développées par les individus – hommes et femmes – pour lesquels cette corrélation n'était pas observée.

Une étude menée aux États-Unis se donnait pour objectif de décrire les causes de mortalité par accidents (overdose) et par préjudice (suicide, homicide) parmi les personnes infectées ou non par le VIH incluses dans deux cohortes, la Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) regroupant des hommes, et la Women Interagency HIV Study (WIHS) composée par des femmes³. Cette étude visait à déterminer si les causes de mort liées à des accidents ou à des préjudices différaient selon le statut VIH de la personne,

l'avancée de la maladie, et la disponibilité des antirétroviraux. Il s'agissait par ailleurs de noter les causes de la mortalité selon le sexe des individus, et de mettre en évidence une corrélation entre certains facteurs de risque (insécurité, problème de logement, consommation de drogues, dépression) et la mortalité par accidents ou par préjudice. L'étude concluait que les causes de la mort des femmes infectées par le VIH étaient, par rapport aux hommes infectés, plus souvent liées à un accident ou à un préjudice. Ces données diffèrent de celles produites au niveau national où les hommes ont deux fois de plus de risques de mort par préjudice que les femmes. Enfin, la mort par accidents ou préjudice des femmes infectées par le VIH était le plus souvent corrélée avec l'existence des facteurs de risques envisagés.

RÉVÉLER SON STATUT

Une étude conduite en Afrique du Sud auprès de femmes enceintes s'intéressait aux déterminants sociaux de la révélation de l'infection à VIH au conjoint ou à d'autres personnes de l'entourage⁴. Selon les auteurs, de nombreux travaux antérieurs menés dans cette région montraient de faibles taux de révélation de l'infection dans un contexte de stigmatisation et de peur des répercussions. Selon l'enquête menée une semaine après le diagnostic de l'infection à VIH, 59 % des femmes avaient révélé leur séropositivité à un membre de leur entourage. Au troisième mois du *post-partum*,

ce taux était de 81 %. Les femmes révélèrent plus facilement leur infection à VIH si elles étaient mariées, si elles avaient eu des discussions préalables à propos du test VIH et si elles connaissaient une personne infectée par le VIH. Malheureusement, aucune étude s'intéressant aux modalités et aux délais de la révélation du statut sérologique n'était conduite chez les hommes.

INDE

En Inde, les normes sociales et les obligations familiales jouent un rôle majeur dans les choix des femmes en matière de reproduction. La vie d'une femme est le plus souvent soumise à deux obligations : être mariée et donner naissance à un enfant mâle. Dans ce contexte, une étude proposait de décrire les facteurs sociaux liés à la survenue de grossesses répétées chez des femmes connaissant leur infection à VIH⁵. La population de femmes enceintes infectées par le VIH était comparée avec deux groupes témoins, l'un rassemblant des femmes enceintes séronégatives, et l'autre des femmes séropositives et non enceintes. Des entretiens semi-structurés relevaient les faits suivants : le nombre de grossesses non programmées et non souhaitées était significativement plus important pour les femmes infectées par le VIH, bien que leur niveau de connaissances en termes de contraception ait été jugé satisfaisant. Les principaux facteurs en cause identifiés étaient l'impossibilité de mettre fin à une grossesse trop avancée et la pression familiale. Cependant, il aurait été intéressant de montrer comment le VIH peut être un facteur de changement social dans la société indienne. Des données supplémentaires à propos du groupe des femmes non enceintes et infectées par le VIH auraient été particulièrement utiles. Ces données auraient permis de documenter comment certaines femmes infec-

tées par le VIH construisent des stratégies propres qui leur permettent parfois de contourner les obligations conjugales et familiales.

RWANDA

Une cohorte prospective menée au Rwanda a montré un taux élevé de survie à long terme parmi une population de 548 femmes infectées par le VIH-1 et suivies régulièrement (avec des intervalles de 3 à 6 mois) depuis 1986⁶. Vingt ans plus tard, 109 femmes de cette cohorte étaient toujours vivantes. Elles bénéficiaient de trithérapie antirétrovirale gratuite depuis mi 2003. Les auteurs constataient que ces femmes avaient un taux de survie plus élevé que celui prédit par les modèles d'interprétation utilisés en Afrique. Plusieurs questions restent en suspens au terme de cette présentation. Les déterminants de la capacité de survie observée chez ces femmes relèvent-ils uniquement de facteurs biologiques spécifiques (comme le prétendent les auteurs)? Que dire des déterminants sociaux de la maladie et de son évolution? L'hypothèse d'une capacité de résistance physique et/ou psychologique particulière développée par certaines femmes vivant dans des conditions sociales plus favorables que les autres, dans un contexte général de lutte pour la survie, peut-elle être ignorée⁷?

L'état de santé et le devenir des femmes infectées par le VIH sont conditionnés par des facteurs sociaux divers dont la particularité des agencements et des effets dans des situa-

tions données aurait pu être documentée lors de la session « *Women : Doing Better than Men?* ». Pourtant, les études présentées se sont avérées disjointes et peu convaincantes à ce propos. Ceci invite à replacer cette session dans le contexte de son élaboration. Il est légitime alors de se demander quels sont en arrière-plan les personnes et les événements à l'origine du titre et de la construction de la

session et quelle en était l'intention. En amont de la question de savoir si les femmes « font » mieux que les hommes, il semblait pertinent de s'interroger d'une part sur les causes, la mise en œuvre et les effets de leurs actions. Ces analyses méritaient certes une mise en corrélation avec les rapports de pouvoir entre les sexes. Elles étaient surtout à mettre en perspective avec les changements contemporains des organisations sociales, économiques et politiques dans un monde globalisé, et plus généralement avec le constat général de valence différentielle des individus face à l'épidémie à VIH.

Une vingtaine de posters étaient affichés chaque jour dans la catégorie sciences sociales. Néanmoins, peu de travaux ont été présentés sous forme de communication orale. Je continue donc de m'interroger sur les raisons expliquant la faible place donnée, lors de la Conférence de Toronto, aux disciplines dont le mandat est de décrire et d'analyser l'ensemble de ces processus – et que cette session n'a pas su honorer.

1 - WEAX03

2 - Weiser S. et al., « Food insufficiency predicts high-risk sexual behavior among women but not men in southern Africa », WEAX0301

3 - Cohen M. et al., « Mortality among participants in the multicenter AIDS cohort study (MACS) and the women's interagency HIV study (WIHS): impact of accidents and injury », WEAX0305

4 - Forsyth B. et al., « Disclosure of HIV status among South African women: factors that impede disclosure and subsequent repercussions », WEAX0302

5 - Suryavanshi N. et al., « Repeat pregnancy in Indian women with known HIV status », WEAX0303

6 - Peters P. et al., « HIV-1 positive Rwandan women have a high frequency of long-term survival: 20-year follow-up from a prospective cohort study », WEAX0304

7 - La pertinence de l'investissement financier que représente le suivi d'une cohorte sur 20 ans, et le retard de mise sous ARV des personnes suivies, seraient également à discuter

POLITIQUE

Ethique de la recherche au Sud
Marc Dixneuf

**Un tournant pour l'économie du sida
dans les pays en développement**
Jean-Paul Moatti

**Unitaid : innover dans le financement
de la lutte mondiale contre l'épidémie**
interview de Michel Kazatchkine

ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE AU SUD

Marc Dixneuf
Conseil national du sida (Paris)

Depuis la Conférence de Bangkok, l'arrêt dans certains pays des essais sur l'usage du TDF (ténofovir disproxil fumarate) en prophylaxie pré-exposition (PReP pour *pre-exposure prophylaxy*) a occupé une large place dans la rubrique toujours renouvelée des controverses de la lutte contre le VIH¹. A la différence du contenu des discussions sur la recherche dans les pays en développement des années 1996-2002, les débats éthiques n'occupent pas toute la place dans les échanges pour un problème qui semble pourtant très proche : quelle universalité de l'éthique de la recherche²? Le rôle des associations et des autres parties prenantes dans la gouvernance de la recherche façonne en grande partie le débat. La session intitulée « Le ténofovir : et après ? » a illustré cette particularité, éclairant certains aspects éthiques tout en abordant de manière biaisée la gouvernance globale de la recherche contre l'infection à VIH³.

UNE DOUBLE CONTROVERSE

Annoncés au printemps de 2002, les essais du TDF en PReP contribuent aux efforts de développement d'outils complémentaires de prévention de la transmission du VIH (voir p. 21). Le laboratoire Gilead a mis à disposition le produit pour des essais multicentriques dans des groupes à fort risque d'exposition, des travailleuses du sexe et des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. En 2004, lors de la Conférence de

Bangkok, le stand de Gilead a fait l'objet d'un « zap » pour critiquer les conditions dans lesquelles les participantes étaient incluses au Cameroun et au Cambodge, et pour dénoncer l'absence de prise en charge à l'issue de l'essai pour celles qui seraient infectées par le VIH. Certains essais étaient pilotés par Family Health International et financés par la Fondation Bill Gates.

A ce moment, le problème soulevé est éthique et porte sur la qualité de l'information donnée aux personnes, la valeur de leur consentement, la prise en charge des personnes infectées par le VIH au cours de l'étude et à l'issue de celle-ci. La médiatisation de la critique faite aux essais a conduit les gouvernements du Cameroun et du Cambodge à les faire interrompre. Alors surgit la seconde controverse des essais TDF : compte tenu de l'intérêt de ces essais, fallait-il dénoncer publiquement les manquements éthiques ? Qui doit porter la responsabilité de leur interruption : les médias, les activistes ? Après une période d'échanges assez vifs, une série de réunions de clarification des positions des acteurs de la controverse a été organisée par l'IAS et la Fondation Gates dans le but de pacifier les discussions⁴.

UN ÉCLAIRAGE SUR L'ÉTHIQUE

La session *Tenofovir and beyond* apparaissait comme l'un des ces moments

d'apaisement. On retrouvait ainsi assis à la table Yasmin Halima de l'IAS (qui a porté au sein de l'IAS l'idée des réunions de concertation), Hughes Fisher, coprésident d'Act up-Paris, organisation tenue pour beaucoup comme responsable de l'arrêt des essais, ou encore C. Weijer, spécialiste d'éthique et auteur d'un rapport intermédiaire pour l'Onusida sur la question⁵. Un éclairage sur les problèmes éthiques soulevés est venu de cet intervenant qui a discuté l'argument de réciprocité qui fonde l'obligation morale de fournir un traitement à vie aux personnes participant à la recherche et qui seraient infectées par le VIH. Traditionnellement l'argument de la réciprocité est mis en avant pour justifier cette prise en charge. Les personnes qui se sont prêtées à la recherche et qui sont devenues séropositives au VIH ont permis que des résultats utiles soient collectés. Il est donc nécessaire de reconnaître leur contribution en assurant leur prise en charge. Toutefois, nous dit Weijer, la contribution pour déterminer de l'efficacité est égale pour tous les participants. En effet, l'ensemble des données est nécessaire : celles issues des résultats des deux bras de l'essai, placebo et produit évalué, et des deux groupes de chacun de ces bras, ceux qui auront été infectés et les autres. Pour avoir des données utiles, il est nécessaire de collecter des données dans tous les bras, de toutes

les personnes. Celles qui ont été infectées ont contribué au même titre que celles qui ne sont pas infectées. Si les premières bénéficient d'une prise en charge, quelle est la rétribution des secondes? L'argument de réciprocité ne peut pas permettre de justifier l'obligation morale de l'accès aux traitements à l'issue de l'essai. Alors, si le fondement moral de la fourniture de traitements à vie n'est pas la réciprocité, sur quoi la fonder? Weijer propose l'argument de la négociation morale en mettant en avant le principe éthique de respect des communautés par leur inclusion dans la préparation de la recherche. Le partage des bénéfices entre les chercheurs et la communauté qui se prête à la recherche est une question de négociation morale. Selon lui, cette négociation morale réduit les risques d'opposition entre les parties prenantes, permet de résoudre les difficultés et de faire participer divers acteurs non directement impliqués.

UN DÉBAT DE FOND ESQUIVÉ

Sous son habit éthique, cette conclusion ressemble fortement au travail de concertation mis en œuvre par l'IAS pour surmonter les oppositions qui se sont manifestées à la suite de l'arrêt des essais. Yasmin Halima a retracé les grandes lignes de la controverse. En introduction, elle a salué les contributions des activistes dans l'accès aux traitements par le passé, pour ensuite regretter le manque de responsabilité des activistes lors de la Conférence de Bangkok. Puis ce sont les médias et leur rôle dans les controverses scientifiques qui ont fait l'objet de ses critiques. En conclusion, elle a énuméré les enseignements pour les différentes parties prenantes. Ainsi, selon elle, les bailleurs de fonds doivent se préparer à faire face à la désinformation, les investigateurs doivent faire participer les communautés élargies, les gouvernements faire preuve de transparence, et les médias ne doivent pas sous-estimer la puissance des controverses. Notons que, l'action des activistes du Nord présents à Bangkok ayant été critiquée, il aurait été normal d'avoir une

proposition les concernant. Rien de cela cependant, et la discussion un peu générale sur la place des activistes dans la gouvernance de la recherche ne sera pas traitée, Yasmin Halima n'allant pas aussi loin que ce qui a été écrit par ailleurs sous la plume, notamment, de Joep Lange⁶.

C'est Hugues Fisher qui a traité de la place des associations dans la gouvernance de la recherche, en présentant le travail du TRT5 dans la transposition en droit français de la directive européenne sur la recherche qui a modifié la loi Hurriet-Sérusclat. Bien qu'il n'ait jamais abordé le débat sur TDF, la réponse aux accusations d'inconséquence était précise. Il a ainsi démontré que les activistes du TRT5 maîtrisent l'éthique et les formes de sa traduction légale, qu'ils savent également informer les députés sur la portée du texte qu'ils votent et leur suggérer des amendements. Pour terminer, il a émis une proposition de transfert du savoir acquis, afin de diffuser la connaissance de l'éthique de la recherche, et les techniques de sa diffusion, auprès des autorités politiques. L'intérêt de ce type de conférence réside probablement dans cette façon de tourner autour du pot – qui en dit tant sur les enjeux de pouvoir dans la gouvernance des politiques internationales de lutte contre le sida. Cette session aura servi à marquer l'aboutissement d'un long processus de régulation d'une controverse, sans que le point essentiel soit abordé : le droit des activistes à mettre en pleine lumière des défaillances, même quand des ONG ou des bailleurs de fonds, publics ou philanthropiques, sont partie prenante.

1 - Pour une présentation synthétique : GCM/AVAC, A public statement from the Global Campaign for Microbicides and the AIDS Vaccines Advocacy Coalition on the impact of stopping Tenofovir trials in Cambodia and Cameroon, 18/02/2005

2 - Farmer P., « Can transnational research be ethical in the developing world? », Lancet, 2002, 360, 1266

3 - Session orale « Ethical issues in clinical trials : tenofovir and beyond », TUAEO3

4 - IAS, Building Collaboration to Advance HIV Prevention – Global consultation on Tenofovir Pre-Exposure Prophylaxis research, septembre 2005

5 - Weijer C., LeBlanc G., « Revisiting the ethics of HIV prevention research in developing countries » Background paper, Onusida, juin 2005

6 - Lange J.M.A., « We must not let protestors derail trials of pre-exposure prophylaxis for HIV », PLoS Med, 2005, 2(9). Act up-Paris est accusé dans cet article d'avoir fait interrompre les essais TDF et anti-CCR5.

UN TOURNANT POUR L'ÉCONOMIE DU SIDA DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

Jean-Paul Moatti
Université de la Méditerranée
UMR INSERM 379 (Marseille).

La Conférence de Toronto a entériné la faisabilité économique de l'accès aux traitements au Sud, marquant un tournant dans le débat sur le bien-fondé du principe d'accès universel aux anti-rétroviraux.

L'Assemblée générale de l'ONU en septembre 2005, puis le sommet des chefs d'état du G8 à Gleneagles en juillet de la même année, ont adopté l'objectif d'« accès universel » aux traitements du VIH/sida, et ainsi définitivement clôturé le débat international, qui faisait rage depuis plus de cinq ans entre les économistes, sur le bien-fondé de la diffusion massive des multithérapies antirétrovirales dans les pays en développement (PED). La Conférence mondiale de Toronto, et surtout deux conférences « satellites » à Toronto en août et à Harvard en septembre¹, ont donc entériné un tournant majeur dans les recherches sur l'économie du sida dans les PED.

FAISABILITÉ ÉCONOMIQUE

Désormais basés sur des données réelles, observés dans les programmes d'accès « à large échelle » (scaling up) au traitement, et non plus sur de pures simulations hypothétiques, les résultats présentés donnent raison à ceux qui, comme les experts de l'Action concertée Etapsud de l'ANRS², ont d'emblée défendu la faisabilité économique de l'accès au traitement dans les PED. De façon convergente, les modélisations alimentées par les données des programmes thaïlandais³, sud-africain⁴, ougandais⁵ ou ivoirien⁶, confirment que les multithérapies de première ligne, initiées à partir de 200 CD4/mm³ conformément aux recom-

mandations de l'OMS, sont incontestablement coût-efficaces. Les coûts marginaux par année de vie supplémentaire gagnée (en comparaison de la prise en charge sans antirétroviraux) sont de l'ordre de 100 (Afrique du Sud), 600 (Ouganda et Côte d'Ivoire), et 700 (Thaïlande) dollars, ce qui, dans tous les cas, est inférieur ou équivalent au PNB par tête de chacun de ces pays⁷. Si les risques de diffusion de souches virales résistantes aux médicaments disponibles doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, leur prise en compte ne peut pas conduire à remettre en cause l'intérêt économique des thérapies antirétrovirales⁸. Il en est de même des problèmes d'adhérence, importants partout mais comparables (et parfois moindres) en Afrique subsaharienne que dans les pays développés⁹.

De même, un nombre croissant d'études font état de résultats empiriques qui montrent qu'au-delà des bénéfices cliniques, l'accès aux antirétroviraux permet une restauration rapide de la productivité au travail d'une population infectée majoritairement composée d'adultes jeunes¹⁰. Ainsi, dans les plantations du Kenya, la quantité mensuelle moyenne de thé récolté, qui était deux fois inférieure pour les travailleurs infectés par le VIH, redevient équivalente à celle des autres travailleurs six mois après la mise sous traitement¹¹.

Ce bénéfice micro-économique des traitements est susceptible de se traduire au plan macro-économique. Les modèles macro-économiques ne se contentent plus de prendre en compte les impacts à

court terme de l'épidémie sur les dépenses de santé et les pertes de production liées à l'absentéisme pour cause de maladie, mais intègrent également les effets à plus long terme sur la transmission du capital humain. Ils suggèrent que les programmes d'accès universel au traitement pourraient, selon les pays (notamment selon la prévalence de l'épidémie et selon les « fondamentaux » de leur économie), limiter d'au moins un tiers, voire compenser en totalité, les pertes de points de croissance impliquées par le sida¹².

PROGRÈS SIGNIFICATIFS

Même si elle n'a pas atteint l'objectif proclamé de 3 millions de personnes traitées dans les PED à l'échéance de fin 2005 (à cette date, le chiffre s'établissait à 1,3 million), l'initiative « 3 by 5 » de l'OMS a cristallisé des progrès significatifs (le nombre de personnes sous traitement a triplé en deux ans)¹³. Même s'il subsiste un manque important par rapport aux besoins de financement qui seraient nécessaires à une « réponse adéquate » face à l'épidémie¹⁴ et si les financements des trois principaux bailleurs de fonds au plan international pour les programmes sida dans les PED¹⁵ ne sont pas assurés de leur pérennité après 2008, les ressources financières disponibles ont connu une augmentation sans précédent dans l'histoire de l'aide au développement pour la santé : elles sont passées de moins de 1 milliard de dollars en 2001 à plus de 8 milliards en 2005 (dont près du tiers en provenance des budgets publics et

des fonds privés des PED eux-mêmes). La question qui se pose désormais à la communauté internationale, aux gouvernements des PED et à l'ensemble de celles et ceux qui luttent sur le terrain contre l'épidémie est bien celle de la « bonne » utilisation de ces ressources pour obtenir un maximum d'amélioration de la santé et du bien-être des personnes atteintes comme de l'ensemble des populations (critère d'efficacité), tout en contribuant à ne pas aggraver, voire à réduire, les inégalités sociales et sanitaires au détriment des plus pauvres (critère d'équité).

LIMITES D'EFFICACITÉ

Si l'opposition de principe entre prévention et traitement n'est donc plus à l'ordre du jour des débats entre économistes du sida, les travaux se concentrent désormais dans trois directions plus utiles pour contribuer à l'évaluation des programmes de scaling up de la lutte contre l'épidémie.

La première est celle de l'optimisation des stratégies de prévention et de traitement et de l'adaptation des recommandations de « bonnes pratiques » cliniques et de santé publique aux contraintes spéci-

fiques des pays « à ressources limitées ». Les analyses coût-efficacité trouvent ici toute leur pertinence. Elles montrent par exemple que contrairement aux pays développés, l'initiation des traitements en dessous de 200 CD4 s'avère plus coûteuse qu'un traitement plus précoce, essentiellement parce que c'est en dessous de ce niveau d'immunodépression que les patients tendent de toute façon à générer des coûts significatifs pour les systèmes de santé des PED (qu'ils aient ou non accès aux ARV) ⁴. Elles montrent aussi que le recours à la mesure des CD4, dès lors qu'elle est disponible dans des conditions logistiques correctes, est une option économiquement raisonnable dans les PED, même si elle implique des surcoûts et une certaine augmentation du coût par année de vie supplémentaire gagnée ⁶, ce qui ne semble pas être le cas de la charge virale ¹⁶. Elles montrent surtout que le passage d'un nombre, inévitablement croissant, de patients aux traitements de seconde ligne s'accompagnera inévitablement d'une « détérioration » du ratio coût-efficacité des ARV (un doublement au moins du coût par année de vie gagnée dans les études thaïlandaise, ivoirienne et sud-africaine déjà citées). En

l'absence d'efforts supplémentaires pour étendre la baisse des prix des molécules à l'ensemble des classes thérapeutiques, y compris les plus récentes et les présentations adaptées aux enfants, les programmes nationaux risquent de rapidement se retrouver devant un choix « tragique » entre la poursuite de la prise en charge de patients nécessitant un passage à la seconde ligne, et l'inclusion de nouveaux patients pour les traitements de première ligne.

PISTES DE RECHERCHE

D'où l'importance, au-delà des évaluations coût-efficacité, d'intensifier les recherches portant sur les conséquences de la législation internationale en matière de propriété intellectuelle et sur les mécanismes à mettre en place pour pérenniser des prix différentiels des médicaments et des tests biologiques entre le Nord et le Sud ¹⁷.

Une seconde direction de recherche, induite par les nécessités d'évaluation des programmes, s'affranchit également du cadre normatif de référence de l'analyse coût-efficacité, pour s'intéresser plutôt aux conditions concrètes qui font que, dans le monde réel, nombre d'in-

GRATUITÉ DES TRAITEMENTS ET DE LA PRISE EN CHARGE : DONNÉES SÉNÉGALAISES

Karim Diop et Bernard Taverne présentaient un poster sur des données sénégalaises avec le soutien de l'ANRS et de l'IRD, concernant la gratuité, non seulement des traitements, mais de l'ensemble de la prise en charge pour les patients séropositifs.

Au Sénégal, le dépistage, le traitement antirétroviral et le bilan CD4 sont gratuits pour le patient depuis 2003 ; l'Etat ne prend pas en charge, en revanche, les consultations, les hospitalisations, les tests complémentaires et certains traitements des infections opportunistes. L'étude présentée à Toronto avait pour objectif d'évaluer le surcoût que repré-

senterait, pour l'Etat, la gratuité de l'ensemble de la prise en charge pour les patients.

Le coût d'une telle prise en charge a été évalué à partir des dépenses sur 22 mois (juillet 2003 – avril 2005) pour 299 patients sous trithérapie ; le coût global des éléments pris en charge par l'Etat s'élevait à 51 euros par mois et par patient ; le coût réel de la prise en charge (c'est-à-dire en ajoutant les consultations et hospitalisations éventuelles, les examens et dépistages complémentaires, les médicaments supplémentaires) s'élevait à 56 euros par mois et par patient. Pour l'Etat, le surcoût représenté par

une prise en charge exhaustive représenterait donc une hausse du budget alloué à la prise en charge des patients VIH d'environ 5 euros par mois et par patient, soit une augmentation globale de 10 %.

Soulignant que la part du budget de la Santé allouée au traitement médical des personnes séropositives n'est que de 2 % depuis 2003, les auteurs concluent qu'une hausse de 10 % serait envisageable à moyen terme. - MH

Diop et al. K., « Economic feasibility of free complete medical treatment for PLWA in Senegal », MOPE0635

terventions sont mises en œuvre de façon inefficace et gaspillent de ce fait des ressources.

Le projet PANCEA, soutenu par l'Onusida, met par exemple en lumière une variabilité des coûts moyens de production d'un même service au « client » (dépistage et conseil préventif) de l'ordre de 1 à 10 voire à 100, non seulement entre pays différents, mais aussi à l'intérieur de chacun d'entre eux¹⁸, ce qui suggère clairement qu'une partie de ces services est loin de fonctionner au mieux dans l'utilisation des ressources. Comme le suggère une étude économétrique détaillée de programmes de prévention mis en œuvre dans différents districts de l'Etat de Karnataka en Inde, cette variabilité dans les coûts de production d'un même service peut tenir à des facteurs logistiques et à des économies d'échelle (les coûts du service tendant effectivement à décroître au fur et à mesure qu'augmente la taille de la population et de la clientèle desservies)¹⁹. Mais les inefficiences peuvent tenir aussi à des facteurs plus « structurels », qui pointent la nécessité de réformes de fond des systèmes de santé (comme lorsque des modalités de rémunération insuffisantes ou inappropriées des professionnels de santé du secteur public les incitent à concentrer plutôt leurs efforts sur une clientèle privée parallèle, ou que les modalités de tarification incitent à la non-coopération entre programmes verticaux de lutte – sida et tuberculose – pourtant potentiellement complémentaires)²⁰.

MAUVAIS USAGE DES RESSOURCES ?

A un niveau plus global, les études de coût des services offerts, comme les tentatives de mettre en place des comptes nationaux détaillés des dépenses consacrées au sida²¹, révèlent des incohérences qui alimentent de forts soupçons quant à un mauvais usage des ressources disponibles. Pourquoi des pays à prévalence voisine comme le Burkina Faso et le Cameroun (de l'ordre de 7 %) consacrent-ils des proportions si différentes de leur budget sida au marketing social des préservatifs (respectivement 50 %

versus 10 %) ? Pourquoi le Mozambique (16 % de prévalence) et la Zambie (17 %) ont-elles fait des choix apparemment si opposés dans l'allocation des grandes masses de leur budget sida (20 % versus 80 % au traitement)²² ? Pourquoi les objectifs quantitatifs fixés en 2001 par l'assemblée générale des Nations Unies²³ ont-ils été largement dépassés en 2005 dans certains domaines (dépistage et conseil préventif) et atteint seulement au tiers (prévention chez les usagers de drogues) et à moins du quart (prévention materno-fœtale) alors qu'il existe des actions dont le caractère coût-efficace est démontré depuis longtemps dans chacun de ces trois domaines ? Si la gestion des systèmes de santé dans les PED est certainement à mettre en cause, les exigences souvent multiples et non coordonnées des donateurs bilatéraux et multilatéraux ne sont pas non plus étrangères à ces incohérences²⁴.

Si la Conférence de Toronto a légitimement mis en avant les apports possibles de nouveaux moyens de prévention « médicalisée » (microbicides, circoncision, prophylaxie pré- et post-exposition par ARV, etc.), il est tout aussi judicieux de surmonter les obstacles qui empêchent la mise en œuvre effective de politiques de prévention dont l'efficacité est pourtant indiscutable (réduction des risques chez les usagers de drogues, prévention de la transmission materno-fœtale, interventions communautaires en direction des « travailleuses du sexe » et de leurs clients, etc.).

Seules des évaluations comparatives (inter et intra-pays) fondées sur des données d'observation et sur des approches pluridisciplinaires associant clinique, épidémiologie, et sciences humaines, économiques et sociales peuvent éclairer ces questions. De ce point de vue, les économistes du sida déplorent unanimement que les financeurs internationaux des programmes de scaling up, s'ils multiplient les exigences de collecte de données aux fins de gestion pour les acteurs de terrain, ne se sont, pour l'instant, guère donnés les moyens d'une véritable évaluation des performances, en

termes de coûts et de résultats²⁵. Ce constat est d'autant plus regrettable que le succès des programmes de lutte contre le sida ne se mesurera pas seulement par leur capacité à maîtriser l'épidémie et à améliorer la situation des personnes atteintes, mais aussi par leur impact global sur l'évolution des systèmes de santé, voire sur la réduction de la pauvreté et le développement économique et humain.

EXTERNALITÉS POSITIVES ET NÉGATIVES

La troisième direction des recherches en économie du sida se fait l'écho des préoccupations des organisations internationales et nationales quant aux retombées d'un investissement massif dans la lutte contre cette maladie sur l'ensemble des systèmes de santé et des systèmes économiques. Si ces préoccupations ne doivent pas servir de prétexte à un retour en arrière dans les efforts consentis, et si l'effet positif d'entraînement que les programmes « verticaux » de lutte contre le sida ont déjà eu sur l'amélioration d'ensemble des infrastructures sanitaires est d'ores et déjà indéniable, des questions légitimes quant à de possibles « externalités négatives » de ces programmes ne peuvent pas être écartées au nom d'*a priori* idéologiques.

Ce n'est pas céder à des rivalités corporatistes pour l'accès aux financements que de poser la question d'une meilleure intégration entre eux de différents programmes verticaux de lutte contre les maladies, comme entre ceux-ci et les soins communautaires de base. Ce n'est pas forcément céder à l'apologie des politiques « néo-libérales » et du fameux « Consensus de Washington » que de constater, avec les économistes du Fonds monétaire international, que les masses financières de plus en plus importantes insufflées pour la lutte contre le sida dans certains PED peuvent être sources de déséquilibres économiques, par exemple en alimentant indirectement les déficits publics²⁶. Ce n'est pas cautionner « l'aveuglement » de certains gouvernements que de comprendre qu'ils puissent s'inquiéter d'une dépendance

croissante de leur politique de santé, et partant de l'ensemble de leurs politiques publiques, à l'égard de l'aide extérieure. Dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne les plus touchés, les paiements directs des ménages contribuent pour plus de moitié au total des dépenses de santé, et le scaling up des interventions sur le sida, en particulier l'accès au traitement, n'est possible que parce qu'il est financé à plus de 50 % par l'aide extérieure²⁷. Comme le souligne Peter Piot, directeur d'Onusida, c'est la première fois dans l'histoire de l'humanité que la vie de millions de personnes traitées pour une maladie devient directement dépendante d'un transfert Nord-Sud de ressources dont la pérennité à long terme n'est pas assurée²⁸. D'où, également, l'importance de promouvoir internationalement des mécanismes de financement innovants de l'aide au développement qui soient moins tributaires de la versatilité des opinions publiques des pays riches, dont la taxe sur les billets d'avion pour financer les médicaments du sida, de la tuberculose et de la malaria, lancée par la France et adoptée par 14 pays est un premier exemple (voir p. 90).

1 - IAEN Symposium, Toronto, août 2006 ; www.heard.org.za/whatsnew/IAENPreConf06.htm
Conférence « HIV/AIDS in developing countries : Using cost-benefit and cost-effectiveness analysis to help guide policy and action », Université de Harvard (sept. 2006)

2 - Moatti J.-P. et al., *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenges*, ANRS, 2003

3 - Revenga A. et al., « The economics of effective AIDS treatment. Evaluating policy options for Thailand. The World Bank, Health Nutrition & Population Series », Washington DC, 2006

4 - Badri M. et al., « When to initiate highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa? A South African cost-effectiveness study. *Antiviral Therapy* », 11 (1), 2006, 63-72

5 - Marseille E. et al., « Cost-effectiveness of a program of home-based ART delivery in rural Uganda », Harvard, septembre 2006

6 - Goldie S.J. et al., « Cost of HIV treatment in resource-poor settings. The case of Côte d'Ivoire », *N Engl J Med*, 355 (11), 2006, 1141-1153

7 - Si le choix de la valeur-seuil de coût marginal par année de vie gagnée au-delà de laquelle on doit considérer qu'un investissement sanitaire n'est plus rentable pour la collectivité demeure débattu, il existe un large consensus parmi les économistes de la santé pour considérer que des interventions qui « gagnent » une année de vie supplémentaire pour moins de une, voire deux fois, le PNB par tête doivent être adoptées. Moatti J.-P. et al., « Antiretroviral treatment for HIV infection in developing countries : an attainable new paradigm », *Nature Medicine*, 9 (12), 2003, 1449-1452

8 - Lasserre P. et al., « Early initiation of highly active antiretroviral therapies for AIDS : dynamic choice with endogenous and exogenous learning. *Journal Of Health Economics* », 25 (3), 2006, 579-598

9 - Mills, E.J. et al., « Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America : a meta-analysis. *JAMA*, 296(6), 2006, 679-690

10 - Ramiah I. et al., « Public-private partnership and antiretroviral drugs for HIV-AIDS : lessons from Botswana. *Health Affairs* », 24(2), 2005, 545-551

11 - Rosen S. et al., « The private sector and HIV/AIDS in Africa », IAEN Symposium, Toronto, août 2006

12 - Jefferis K. et al., « Kinghorn A. Economic impact of HIV/AIDS in Botswana : Linkages between macroeconomic sector and household levels », Harvard, septembre 2006
Moatti J.P. et al., « Time is costly : modelling the macro-economic impact of scaling up access to antiretroviral treatment for HIV/AIDS in sub-Saharan Africa », THLB0501

13 - OMS, Evaluation of WHO's contribution to 3 by 5. Main Report, 2006

14 - Selon l'Onusida, l'écart entre financements disponibles et besoins à satisfaire serait, dans l'état actuel, respectivement de 6 et 8 millions de dollars pour 2006 et 2007. Voir : Onusida, « Resource needs for an expanded response to AIDS in low- and middle-income countries », 2005

15 - Le programme PEPFAR de l'Administration américaine, le Fonds global de lutte contre le sida, la tuberculose et la malaria, et le Multicountry AIDS Programme (MAP) de la Banque mondiale assurent à eux trois plus de la moitié du financement total disponible

16 - Les coûts par année de vie supplémentaire gagnée par adjonction de la charge virale aux stratégies de suivi thérapeutique varient de plus de 10 000 à plus de 100 000 dollars selon les scénarios et l'accès ou non à des traitements de seconde ligne.
Bishai D., « Modeling the cost-effectiveness of antiretroviral treatment strategies with laboratory monitoring in resource-limited settings », Harvard, septembre 2006

17 - Krikorian G., « Impact of trade negotiations on access to medicines : the new situation with free trade agreements (FTA) », MOPE0622
Vasan A. et al., « Examining the costs of antiretroviral drug », MOPE0653
Meiners C.M. et al., « Pharmaceutical patents and access to HIV/AIDS treatments : the Brazilian experience », TUAD0202

18 - La comparaison a porté sur des centres de dépistage dans 5 pays (Mexique, Ouganda, Russie, Inde et Afrique du Sud). Bautista S. et al., « Optimizing HIV/AIDS prevention programs : towards multidimensional allocative efficiency », IAEN Symposium, Toronto

19 - Chandrashekar S. et al., « Learning effects on the costs of phased scale-up implementation of targeted HIV prevention among high risk populations in Karnataka, India », IAEN Symposium, Toronto, août 2006

20 - Kumaranayake L., « Scaling up costs : cost estimation and ability to generalise », Harvard, septembre 2006

21 - Izazola-Licea J.A., « Issues on Resource Tracking : Global Flows and Domestic spending », IAEN Symposium, Toronto, août 2006

22 - World Bank MAP Programme, *Review of national HIV/AIDS strategies for countries participating in the MAP Programme*, Washington DC, 2005

23 - 9 millions de clients des centres de dépistage, 3 millions d'utilisateurs de drogues enrôlés dans des actions de prévention, et 35 millions de femmes enceintes bénéficiant de la prévention materno-fœtale en 2005

24 - Arnett S. et al., « How do donors allocate available HIV/AIDS funds across countries in sub-Saharan Africa? », Harvard, septembre 2006

25 - Forsythe S., « Economics and HIV/AIDS resource allocation », Harvard, septembre 2006

26 - Les programmes sida, même subventionnés par l'aide étrangère, peuvent par exemple contribuer à renchérir les prix de certains biens et services ou des salaires des employés du secteur public, aggravant ainsi les déficits des budgets publics. Voir : Haacker M. et al., « Fiscal and macroeconomic aspects of the response to HIV/AIDS », in Beck E. et al., *The HIV pandemic, local and global implications*, Oxford University Press, 2006

27 - Kabore A., « HIV/AIDS resources tracking in Burkina Faso », IAEN Symposium, Toronto, août 2006

28 - Piot P., « AIDS in the next 25 years : from crisis to a sustained strategy », Harvard, septembre 2006

UNITAID : INNOVER DANS LE FINANCEMENT DE LA LUTTE MONDIALE CONTRE L'ÉPIDÉMIE

A l'occasion de l'Assemblée générale des Nations Unies, Unitaid a été lancée à New York le 19 septembre. Afin de mieux connaître ce que le langage courant a appelé la « taxe sur les billets d'avion », *Transcriptases* a rencontré Michel Kazatchkine, qui présentait à Toronto cet outil novateur pour soutenir la riposte au sida, au paludisme et à la tuberculose dans les pays du Sud.

Vous avez présenté Unitaid à Toronto dans le cadre d'un symposium intitulé « Modes de financement innovants ». Que recouvre cette expression ?

Jusqu'à présent, les modalités d'aide à la lutte contre le sida, en dehors des aides privées comme celle de la Fondation Gates ou encore de certaines firmes, étaient principalement des sources publiques. Ces aides constituent ce que l'on appelle l'aide publique au développement (ou APD). Cela représente de 95 % à 98 % de l'aide en matière de sida. Les budgets d'APD consacrés à la santé constituent soit de l'aide multilatérale, soit de l'aide bilatérale. L'aide bilatérale voit un pays donné soutenir directement un pays en développement ; c'est la modalité, par exemple, de l'initiative Esther en France. L'aide multilatérale, quant à elle, caractérise des initiatives comme le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, ou bien les projets de la Banque mondiale et des agences onusiennes. Ce mode traditionnel de financement est dépendant des budgets que les pays donateurs choisissent chaque année d'allouer à l'APD dans le vote de leur budget. Unitaid rompt radicalement avec ce

schéma, car ses ressources ne proviennent pas de l'APD, ce qui est une première. L'intérêt est que les fonds de Unitaid seront, eux, pérennes et prévisibles par nature. En effet, puisqu'ils proviennent d'un impôt prélevé sur les billets d'avion, ils constituent une recette qui n'est pas dépendante des parlements, et dont les recettes sont stables. Il faut aussi insister sur le fait que les fonds de Unitaid sont additionnels par rapport à ceux de l'APD, puisqu'ils ne seront pas comptabilisés comme de l'APD.

L'autre caractéristique novatrice de Unitaid, c'est qu'il s'agit bien d'un impôt – mais d'un impôt qui ne transite pas par le budget national. C'est là une première très intéressante. En effet, ce sont les compagnies aériennes qui vont récolter les fonds ; ceux-ci transiteront par l'Agence française du développement, avant d'être déposés dans un fonds fiduciaire (c'est-à-dire un compte en banque), placé auprès de l'OMS et géré par le secrétariat exécutif de Unitaid.

Enfin, troisième innovation : c'est aussi la première fois dans notre histoire qu'on lève un impôt spécifique dont les effets se feront ressentir en dehors des frontières de notre pays.

Ce principe n'entrave-t-il pas l'adhésion d'autres pays à Unitaid ?

En effet, les Etats-Unis par exemple ne participent pas à cette initiative, et cela est lié au fait que ce pays est en général réticent à la levée d'impôts et de taxes. C'est un pays qui s'oppose en général aux impôts dans la mesure du possible, pour que l'argent n'entre que

dans un circuit compétitif économique. Et cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit là d'un impôt national à visée internationale. Or, là encore par principe, un dollar que les Etats-Unis engagent quelque part doit être un dollar suivi d'un retour pour le citoyen américain. D'une manière générale, l'investissement pour l'aide à l'étranger est problématique aux Etats-Unis, même si le pays est très généreux dans les programmes bilatéraux de lutte contre le sida.

Cette remarque est valable pour le Japon et la Russie. L'Italie était réticente à l'époque du gouvernement Berlusconi, mais les orientations récentes du gouvernement Prodi suggèrent qu'il sera possible de relancer l'initiative diplomatique vers l'Italie.

Comment fonctionnera Unitaid ?

Le secrétariat exécutif de Unitaid comptera entre 5 et 10 personnes et gèrera les fonds ; il recevra ses instructions générales d'un conseil d'administration, qui devrait se réunir pour la première fois au début du mois d'octobre. Ce conseil d'administration compte un représentant de chacun des cinq premiers pays donateurs (France, Brésil, Chili, Norvège, Grande-Bretagne), et, au titre des receveurs, deux représentants pour l'Afrique, un représentant pour l'Asie, ainsi que deux représentants d'ONG.

Quelle est la fonction de Unitaid parmi les différents dispositifs internationaux de lutte contre le VIH ?

Unitaid est là pour agir sur le maillon de la chaîne spécifique qu'est le médica-

ment, c'est-à-dire financer des médicaments à bas prix dont la qualité a déjà été approuvée par la communauté internationale.

La distribution et la vérification de la qualité des médicaments relèvent des organismes internationaux, et ne rentrent pas dans les attributions de Unitaid. Unitaid, qui n'a pas non plus de structures de reviewing pour apprécier la qualité de programmes récipiendaires, ne recevra pas de requêtes des pays. Autrement dit, ce n'est pas une nouvelle agence qui va faire de l'aide pour tel ou tel pays, et, j'y insiste, elle ne va pas se substituer aux programmes du Fonds mondial, à ceux de l'Unicef ou bien encore d'autres partenaires comme la Fondation Clinton.

Quels sont les objectifs de l'action de Unitaid ?

Unitaid a l'ambition de faciliter l'accès des pays du Sud aux médicaments, entre autres antirétroviraux. L'idée de Unitaid est de constituer un levier puissant pour faire baisser les tarifs. Unitaid pourra soit acheter directement les médicaments, soit les négocier en amont pour les pays qui les achètent.

Même s'il reste encore des points à préciser, Unitaid a d'ores et déjà arrêté 5 cibles d'action prioritaires : les ARV pédiatriques, les ARV de seconde ligne, les antipaludéens contre le paludisme résistant, les antituberculeux pour la tuberculose résistante, et les antituberculeux pédiatriques. Par ailleurs, Unitaid doit également financer le programme de pré-qualification des médicaments à l'OMS, pour accélérer la mise à disposition de nouveaux médicaments.

Comment Unitaid pourra-t-elle influencer les prix des médicaments ?

En affichant une demande importante et durable d'achat de médicaments, et en attestant que cette demande est solvable puisque ses fonds sont pérennes et prévisibles, Unitaid va permettre aux firmes de faire des économies d'échelle. Si vous investissez dans une chaîne de production d'un médicament pour n'en produire

qu'une petite quantité, vous pratiquez des prix très élevés : mais plus vous produisez, plus vous faites ce qu'on appelle des économies d'échelle, qui vous permettent de pratiquer des tarifs plus compétitifs. Savoir qu'il existe une demande importante, sur plusieurs années, avec des garanties de solvabilité, peut convaincre les firmes de négocier les tarifs.

La demande de médicaments portée par Unitaid sera poolée : elle indiquera aux firmes quelle sera la demande d'antirétroviraux, sur plusieurs années et pour plusieurs pays. Un exemple avec les secondes lignes : actuellement, le Fonds mondial soutient environ 130 pays qui représentent 300 programmes ; il y en a peut-être 25 ou 30 qui ont besoin d'ARV de seconde ligne. Faire une commande, précisant, sur plusieurs années, combien d'ARV de seconde ligne vont être nécessaires, en fournissant la garantie de pouvoir payer à long terme, est un atout auprès des firmes.

Ceci pour les secondes lignes, pour lesquelles l'absence de génériqueurs implique de travailler sur la baisse des tarifs. Mais en outre, Unitaid a l'ambition de créer, selon cette même logique, de nouvelles vocations de génériqueurs. En effet, si les firmes peuvent fixer leurs propres tarifs, c'est en particulier parce qu'elles sont en situation de relatif monopole. Il est donc nécessaire que Unitaid puisse favoriser le développement de l'industrie du générique. Prenons le cas d'un génériqueur produisant des antirétroviraux pédiatriques. Actuellement, la demande concerne environ 300 malades en Côte d'Ivoire, 200 au Bénin, etc. Le caractère fragmentaire et modeste des demandes explique facilement la frilosité des firmes. En revanche, si nous proposons d'acheter tous les ans pendant 7 ans pour 40 millions de dollars de médicaments pédiatriques, et que nous donnons le contrat à celui qui sera le plus compétitif, en termes de prix, à qualité équivalente... nous devrions susciter des vocations !

propos recueillis par Bruno Tenenbaum

Envoyez-nous
vos réactions et commentaires
sur les articles publiés
dans Transcriptases
ou sur l'actualité liée au sida
ou aux hépatites.
Avec vous, nous souhaitons
faire de Transcriptases
un véritable espace
d'échange et de dialogue.

Le projet **TranscriptaseS** est né de la nécessité d'une approche pluridisciplinaire du VIH et des virus des hépatites enrichie par une ouverture à la problématique Nord-Sud.

C'est une équipe de chercheurs, cliniciens de ville et hospitaliers, médecins de santé publique,

économistes, documentalistes, journalistes et graphistes qui s'associent pour améliorer la diffusion de la connaissance scientifique, sur un mode transdisciplinaire et interactif.

Avec le soutien d'organismes publics ou privés, nous pouvons proposer un journal sans publicité

à un prix inférieur à celui de la plupart des revues scientifiques, mais votre participation est **indispensable** ; c'est aussi, pour nous, une évaluation de votre intérêt pour cette revue. Renvoyez **aujourd'hui** votre demande d'**abonnement**. Votre soutien est la condition de notre réussite.

automne 2006 n° 129 **TRANSCRIPTASES**
VIH et virus des hépatites

JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

code postal

ville

pays

abonnement	France, UE	autres pays
	individuel	38 € 60 €
organismes	53 €	68 €
	83 €	106 €
étudiants	30 €	45 €
	45 €	76 €
abonnements de soutien	76 €	90 €
		1 an
		2 ans

Chèques (pour la France) ou virements à l'ordre de PISTES, à retourner Tour Maine-Montparnasse, BP 54 75755 Paris Cedex 15.

identification internationale
IBAN : FR76 30003 03340 00050560873 62
adresse swift : sogefrpp



4^E CONFÉRENCE FRANCOPHONE VIH/SIDA

PARIS, 29-31 MARS 2007

Inscrivez-vous dès maintenant à la prochaine rencontre francophone sur le VIH/sida !

Cliniciens, chercheurs, personnels soignants, représentants associatifs et politiques de l'espace francophone engagés dans la lutte contre le VIH/sida ont rendez-vous à Paris les 29-31 mars 2007 pour débattre des données médicales, thérapeutiques, épidémiologiques, sociales sur la prise en charge du VIH/sida. Ils aborderont également les aspects politiques et économiques de l'épidémie.

Un vaste programme de bourses permettra aux délégués du Sud et à des jeunes chercheurs du Nord d'y participer.

Le programme scientifique comprend des séances plénières et des ateliers.

Envoyez vos résumés qui pourront être retenus sous forme de communications orales ou affichées.

Envoyez vos résumés avant le 15 novembre 2006

Faites votre demande de bourse avant le 30 novembre 2006

Inscrivez-vous avant le 7 janvier 2007.

www.vihparis2007.com

Si vous souhaitez recevoir des informations de l'ANRS

(documents d'information, *ANRS information...*),

retournez le coupon ci-après à :

ANRS

Service information scientifique et communication

101 rue de Tolbiac

75013 Paris

Je souhaite recevoir les informations de l'ANRS dans les domaines suivants :

VIH

hépatites virales

Nom et prénom

profession et discipline scientifique

adresse

code postal

ville

pays

téléphone

email



**Compte rendu /
XVI^e Conférence internationale
sur le sida
Toronto, 13-18 août 2006**

ANRS information

Bulletin trimestriel édité par l'Agence
nationale de recherches sur le sida
et les hépatites virales

101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Directeur de la publication

Jean-François Delfraissy

Rédactrice en chef

Marie-Christine Simon

Dépôt légal à parution

ISSN 1158-2901

Transcriptases

Mensuel édité par Pistes

Tour Maine-Montparnasse,

33 avenue du Maine, BP54,
75755 Paris cedex 15

Directeur de la publication

Antonio Ugidos

Rédacteur en chef

Gilles Pialoux

formulaire d'abonnement page 92

Dépôt légal à parution

ISSN 1166-5300,

commission paritaire : 73472

Bertran Auvert

Juliette Bastin

Serge Benichou

Paul Benkimoun

François Berdougou

Dominique Costagliola

Christian Courpotin

Catherine Desmoulins

Loïc Desquilbet

Marc Dixneuf

Eric Favereau

Pascale Hancart-Petitot

Isabelle Heard

Mélanie Heard

Joseph Larmarange

Jean-Paul Moatti

Jean-Michel Molina

Christian Mouala

Nicolas Nagot

Gilles Pialoux

Gilles Raguin

Pascal Revault

Jacques Reynes

Dominique Salmon

Yves Souteyrand

Bruno Spire

Bruno Tenenbaum

comité éditorial

Jean-François Delfraissy (ANRS)

Mélanie Heard (Pistes)

Gilles Pialoux (Pistes)

Antonio Ugidos (Pistes)

édition

Catherine Desmoulins

conception graphique

Céline Debrenne

Vincent Perrottet

impression

4M impressions