anRS
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
numéro spécial automne 2010
N° 144
TRANSCRIPTASES

COMPTE RENDU
de la XVIII[e] conférence internationale sur le sida
18-23 juillet 2010

# VIENNE

## *RIGHTS HERE RIGHT NOW !*

Les abstracts de la Conférence de Vienne sont numérotés de la manière suivante :

SU = Sunday ; MO = Monday ; TU = Tuesday ;
WE = Wednesday ; TH = Thursday ; FR = Friday
PL = Plenary session (session plénière)
SS = Special session (session spéciale)
BS = Bridging session (session transversale)
SY = Symposium
WS = Atelier
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.

**Ce numéro spécial Vienne est intégralement disponible sur vih.org**

Editorial

# Information as Prevention

**Jean-François Delfraissy**
ANRS
**Didier Jayle**
Pistes
**Gilles Pialoux**
Pistes

« *L'une des fonctions essentielles de la presse spécialisée dans la question du VIH est de permettre la circulation la plus rapide possible d'informations et de données les plus pertinentes. A la progression déconcertante de l'épidémie, il nous faut opposer le qui-vive, la capacité de réorienter sans cesse nos réponses, nos stratégies.* »* C'est cette ligne directrice que nous essayons, avec l'ANRS, de poursuivre depuis Yokohama (1994) jusqu'à Vienne, en passant par Vancouver, Genève, Durban, Barcelone, Bangkok, Toronto et Mexico. Ces numéros spéciaux, désormais consultables en ligne sur www.vih.org et sur le site de l'ANRS (www.anrs.fr), illustrent cette tentative entremêlée de rendre compte rapidement de la conférence internationale, tout en gardant l'exigence de l'analyse critique.

Ce numéro spécial s'ouvre sur la Déclaration de Vienne, un des éléments phares de cette conférence, dont le texte intégral est ici reproduit avec le lien permettant encore de la signer en ligne (lire page 6). Texte qui atteste, s'il en faut, que la question de la réduction des risques chez les usagers de drogues concerne désormais autant le politique que le chercheur et s'avère directement connectée aux fruits de la recherche en sciences sociales, biomédicale et fondamentale.

Trop souvent, ces conférences internationales sont qualifiées de « politique », par opposition à la CROI. Avec un rien de dédain dans l'assertion ou l'usage du mot. Pourtant, au-delà de la Déclaration de Vienne, cette 18e conférence internationale sur le sida a été particulièrement riche en données novatrices sur la recherche contre le VIH/sida. On citera les résultats de Spartan, de Progress, de Camelia, etc. Et bien sûr les résultats de l'étude randomisée Caprisa (lire page 46), qui porte sur les fonts baptismaux une nouvelle prophylaxie pré-exposition (PrEP) à base de microbicide antirétroviral – tout au moins pour l'Afrique et partout où la transmission hétérosexuelle domine. L'idée maîtresse de l'après Vienne est néanmoins que le concept du « Test and Treat » ne vise pas à opposer les outils de prévention, a fortiori en les qualifiant « d'anciens » (préservatifs) et de « nouveaux » (TasP, circoncision, Pep, PrEP, etc.), mais bien à développer des moyens de prévention utilisables dans une approche combinée de la prévention. Sur ce thème, on lira avec attention l'analyse critique de Nathalie Bajos et coll. quant à « *la consécration du paradigme biomédical de la prévention* ». Point de vue argumenté – et un rien provocateur – qui vise à démontrer comment le TasP (Treatment as Prevention) ne saurait éclipser la prévention primaire de la transmission sexuelle du VIH et « *son cortège de contraintes politiques, économiques et sociales* »... Il est vrai que l'on regrettera, comme les auteurs de cette analyse, le nombre insuffisant de sessions consacrées à la prévention primaire, si l'on exclut deux séances organisées l'une par l'ANRS et l'autre par le *Lancet*, centrées sur les effets délétères de la criminalisation dans la consommation de drogues.

Ce résumé de la conférence de Vienne atteste aussi de la bonne santé de la recherche communautaire, notamment avec un séminaire soutenu par l'ANRS, qui a ouvert le dialogue, parfois polémique, entre chercheurs « académiques » et associations de lutte contre le sida (lire page 60).

Un tel compte rendu de la conférence internationale n'existerait pas sans les témoignages comme ceux de Christophe Martet et de Charles Roncier qui démontrent, si nécessaire, combien la lutte contre le sida est indissociable de celle menée par les personnes séropositives et pour les droits humains.

Nous vous invitons enfin à lire l'entretien que Michel Kazatchkine, le directeur exécutif du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, nous a accordé, avec ce message enthousiaste : « *J'ai ressenti à Vienne un élan, une ferveur et une énergie que je n'avais pas vus depuis dix ans* » ; ferveur qui ne doit pas faire oublier l'abyssale distance qui nous sépare encore, en termes de financement, du 6e objectif du Millénaire pour le développement, l'accès universel aux traitements (voir page 84). Une exigence d'accès qui plus est à revisiter à la hausse, au regard des nouvelles stratégies de dépistage, de prévention et de traitement.

* Phrase extraite de l'éditorial ouvrant le numéro spécial *Transcriptase*/ANRS consacré à la Conférence de Yokohama, en 1994

# La déclaration de Vienne : décriminaliser l'usage de drogues


4 **Déclaration de Vienne : et maintenant ?**
France Lert

6 **Le texte intégral de la Déclaration**

8 **Usage de drogues, VIH, VHC : l'impasse de la criminalisation**
Marie Jauffret-Roustide

13 **Droits humains et VIH : mettre fin aux centres de détention pour usagers de drogues**
Gilles Raguin, Gilles Brücker

Avec l'annonce de l'essai Caprisa sur le microbicide-gel à base de ténofovir, la « Déclaration de Vienne » a été le point d'orgue de la XVIII[e] Conférence mondiale sur le sida. Rédigée par une équipe de chercheurs internationaux dirigée par le Canadien Evan Wood, elle a reçu, à la fin septembre, plus de 17 000 signatures, dont celles de Françoise Barré-Sinoussi et Michel Kazatchkine.
www.viennadeclaration.com

Ce document constitue un outil dont il convient de s'emparer, comme l'analyse France Lert ci-contre. Nous publions aussi le texte intégral de la Déclaration (page 6), ainsi que deux articles illustrant l'actualité de ses enjeux : le premier, signé Marie Jauffret-Roustide, porte sur les évolutions mondiales de la réduction des risques (page 8) ; le second, coécrit par Gilles Raguin et Gilles Brücker, se penche sur la fermeture des centres de détention pour usagers de drogues dans le monde (page 13).

Analyse

# Déclaration de Vienne : et maintenant ?

France Lert
Inserm UMRS 1018 (Villejuif)

Le raidissement du gouvernement français face à la proposition de créer des salles de consommation dans quelques villes de France apparaît en cette fin d'été 2010 en décalage complet avec l'expérience d'abord, et, plus largement, avec la position partagée dans la communauté VIH : le principe prohibitionniste et répressif qui est au centre de la politique de la drogue au niveau international et dans chaque pays est contre-productif, car il génère la criminalité et amplifie les effets néfastes sur la santé de la consommation de drogues, notamment l'infection par le VIH et celle par le VHC.

**Le principe prohibitionniste et répressif qui est au centre de la politique de la drogue au niveau international et dans chaque pays est contre-productif**

Les mesures de réduction des risques n'augmentent en rien la consommation de drogue dans la population, elles sauvent les usagers et préservent leur dignité et leurs droits. Elles sont utiles et souhaitables, nous en avons la preuve par les travaux scientifiques. Il est donc grand temps de changer de politique. Telle est la teneur de la Déclaration de Vienne lancée par l'IAS à l'initiative des chercheurs de Vancouver.

## Vienne, un lieu symbolique

Vienne était en effet un lieu symbolique pour cet appel non seulement à rendre disponible sans délai toutes les mesures de réduction des dommages qui ont fait leur preuve dans la lutte contre le sida mais, plus largement, à revoir les bases mêmes de la politique des drogues. Du cœur de l'Europe, dans cette ville si longtemps au contact du rideau de fer et lieu de négociations en tous genres, il s'agissait d'interpeller les pays qui résistent à la mise en œuvre de ces mesures, au premier rang desquels la Russie, qui s'enfonce dans un déni des acquis scientifiques et exclut cyniquement les usagers de drogue de toute intervention préventive ou médicale. Vienne est aussi le siège de l'Onudc, l'agence onusienne contre la drogue et le crime, arc-boutée sur le dogme répressif malgré l'échec patent de celui-ci, une agence qui continue pourtant, avec les conventions internationales, à encadrer le droit des Etats.

Les nombreuses sessions consacrées au cours de la conférence aux usagers de drogue (contrastant en cela avec les éditions précédentes) ont montré l'ampleur des problèmes de santé et d'atteintes aux droits de l'homme. Mais elles ont aussi fait apparaître que l'ex-monde soviétique n'est pas monolithique, et que certains pays comme l'Ukraine ou la Géorgie avancent malgré l'adversité et grâce à la mobilisation de la société civile.

## Aller plus loin en sortant du tout-répressif

Entamé au Nord dans les années 1980, le combat pour la réduction des risques

reste d'actualité. De nombreux pays résistent encore à mettre en œuvre les mesures de base (accès aux seringues, traitements de substitution, services à bas seuil, action par les pairs, etc.) ou les tolérent à petite échelle pour complaire aux bailleurs internationaux tout en maintenant une répression violente portant souvent atteinte aux droits de l'homme.
En France, qui ne s'est pas illustrée par son caractère précurseur en la matière, la réduction des risques a été reconnue au milieu des années 1990 et a fini, en 2004, par être instituée comme une dimension nécessaire de la politique de santé en matière de drogue. Les preuves de son efficacité sont patentes, mais ses limites actuelles aussi (besoins des crackeurs, jeunes usagers, épidémie d'hépatite C, etc.). Il faut donc aller plus loin. Aujourd'hui pourtant, comme dans beaucoup d'autres secteurs de la société, priorité est donnée par le gouvernement – contre l'évidence des faits – au tout-répressif. Un backlash ringard mais dangereux.

## Un changement radical de la politique des drogues

La déclaration de Vienne va plus loin que la réduction des risques. Elle appelle à un changement radical de la politique des drogues, qui abandonnera le principe de prohibition et en particulier tout ce qui concerne la répression des usagers. La criminalisation des drogues, loin de créer un contrôle des stupéfiants, l'a en réalité transféré aux syndicats du crime qui exercent leur pouvoir par la violence et par la corruption de la police et des politiciens. Faute de volonté dans la lutte contre la corruption, de capacité à désarmer les mouvements politiques en offrant des perspectives de paix ou en sacrifiant sur l'autel de l'économie les catégories les plus pauvres des pays riches, c'est toujours sur les usagers que retombe le bras armé des Etats.
Les auteurs de la Déclaration de Vienne n'en disent pas beaucoup plus sur ce que seront ces principes nouveaux. Dans cette redéfinition qui touche de très larges secteurs – la production des drogues, la corruption, les pratiques policières, le banditisme international, les relations entre Etats, le contrôle de produits qui comportent pour certains d'énormes risques –, il faudra faire preuve de beaucoup d'efforts et d'intelligence collective afin de faire émerger une régulation douce des drogues. Il sera très important alors que les acteurs mobilisés aujourd'hui – professionnels, chercheurs, associations du champ de la santé – soient présents, car ils sont dépositaires d'une énorme expérience objectivée par des milliers de données sur l'intérêt de tenir compte en premier lieu des besoins et des capacités des consommateurs de drogue.

## De la guerre à la drogue à la régulation douce

La Déclaration de Vienne ne doit donc pas rester un acte symbolique mais au contraire constituer le point de départ d'une réelle coalition pour passer de la guerre à la drogue à la régulation douce. Dans d'autres secteurs du monde social émerge aussi la nécessité de ce changement radical pour y limiter la pénétration de la violence, y compris dans les villes ou pays les plus atteints par la violence liée à la drogue : le Mexique bien sûr, mais aussi le Royaume-Uni ou la France (en témoigne l'engagement de maires comme ceux de Paris, Marseille…).
Fin septembre, plus de 16 000 personnes avaient signé la Déclaration, dont des institutions et des responsables politiques, mais c'est peu au regard de ce qui est à accomplir. Il faut donc porter plus loin la Déclaration pour faire émerger un plaidoyer efficace face à nos gouvernements, et, disons-le, à de larges secteurs du monde politique et de l'opinion, et au niveau international.

**La Déclaration de Vienne ne doit donc pas rester un acte symbolique mais au contraire constituer le point de départ d'une réelle coalition**

# Le texte intégral de la Déclaration

*Vous pouvez signer la déclaration sur le site www.viennadeclaration.com*

**La criminalisation des utilisateurs de drogues illicites alimente l'épidémie de VIH et a eu des retombées essentiellement négatives sur la santé et la société.**

**Nous avons besoin d'une réorientation complète des politiques.**

En réponse aux préjudices des drogues illégales sur la santé et la société, un important régime international de prohibition des drogues a été mis en place sous la tutelle des Nations Unies[1]. Des dizaines d'années de recherche ont permis de réaliser une évaluation complète des répercussions du phénomène mondial de « guerre contre la drogue ». Tandis que des milliers de personnes se réunissent à Vienne dans le cadre de la XVIII[e] Conférence internationale sur le sida, la communauté scientifique internationale demande que l'on reconnaissance les limites et les préjudices de la prohibition des drogues et réclame une réforme des politiques en matière de drogues afin d'éliminer les obstacles à la mise en place de régimes efficaces de prévention, de traitement et de soins du VIH.

Il existe maintenant des preuves irréfutables[2,3] que les efforts d'application de la loi n'ont pas réussi à enrayer la disponibilité des drogues illégales dans les collectivités où il y a de la demande. Au cours des quelques dernières décennies, les systèmes nationaux et internationaux de surveillance des drogues ont révélé une tendance générale à la baisse dans le prix des drogues ainsi qu'une tendance à la hausse dans leur pureté – malgré des investissements considérables dans les efforts d'exécution de la loi[3,4].

De plus, il n'existe aucune preuve qu'une férocité accrue des démarches d'application de la loi réduit de façon importante la prévalence de la consommation de drogues[5]. Notamment, les données indiquent clairement que le nombre de pays dans lesquels les personnes s'injectent des drogues illégales est à la hausse et que les femmes et les enfants sont de plus en plus touchés[6]. En dehors de l'Afrique subsaharienne, l'utilisation de drogues injectables cause environ le tiers des nouveaux cas d'infection par le VIH[7,8]. Dans certaines régions où le VIH se répand le plus rapidement, par exemple l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, la prévalence du VIH peut atteindre 70 % parmi les utilisateurs de drogues injectables, et dans certaines régions ce groupe compte plus de 80 % de la totalité des cas de VIH[8].

Face à la réalité des preuves accablantes que les efforts d'exécution de la loi ont échoué par rapport à leurs objectifs déclarés, il est important de reconnaître et d'aborder les conséquences nuisibles. Ces dernières comprennent entre autres les points suivants :

– Une épidémie de VIH alimentée par la criminalisation des personnes qui consomment des drogues illicites et les prohibitions relatives à l'offre de seringues stériles et de traitements de substitution à base d'opioïdes[9,10].

– Des flambées de VIH parmi les utilisateurs de drogues incarcérés et asilaires, causées par des lois et politiques punitives et un manque de services de prévention du VIH dans ces milieux[11-13].

– L'affaiblissement des régimes de santé publique lorsque les efforts d'application de la loi poussent les utilisateurs de drogues illicites à ne pas se prévaloir des services de prévention et de soins et à se tourner plutôt vers des milieux où le risque de transmission de maladies infectieuses (p. ex., VIH, hépatites B et C, tuberculose) et d'autres préjudices est plus élevé[14-16].

– Une crise dans les systèmes de justice pénale, découlant de taux d'incarcération records dans plusieurs pays[17,18]. Cette réalité a eu des répercussions négatives sur le tissu social de collectivités entières. Bien que les disparités raciales dans les taux d'incarcération pour infractions liées aux drogues soient évidentes dans bon nombre de pays, l'impact s'est avéré particulièrement grave aux Etats-Unis, où environ un Afro-Américain sur neuf parmi les hommes âgés de 20 à 34 ans est incarcéré en tout temps, principalement en raison des efforts d'exécution des lois antidrogue[19].

– La stigmatisation des personnes qui utilisent des drogues illicites, ce qui renforce l'attrait politique de la criminalisation des utilisateurs de drogues et mine les efforts de prévention du VIH et de promotion de la santé[20, 21].

– De graves violations des droits de la personne, y compris la torture, le travail forcé, les traitements inhumains et dégradants et, dans un nombre de pays, l'exécution de personnes condamnées pour infractions liées aux drogues[22,23].

– Un énorme marché des drogues illicites d'une valeur annuelle estimée à 320 milliards de dollars américains. Ces profits demeurent entièrement en dehors du contrôle gouvernemental. Ils alimentent la criminalité, la violence et la corruption dans d'innombrables communautés urbaines et ont déstabilisé des pays entiers, par exemple la Colombie, le Mexique et l'Afghanistan[4].

– Le gaspillage de milliards de dollars des contribuables sur une « guerre contre la drogue » qui n'atteint pas ses objectifs déclarés et contribue plutôt directement ou indirectement aux préjudices décrits ci-dessus[24].

Malheureusement, les preuves de l'échec de la prohibition des drogues relativement à ses objectifs déclarés, ainsi que les graves répercussions négatives de ces politiques, sont souvent niées par ceux qui ont des intérêts cachés dans le maintien du statu quo[25]. Cet état de fait a semé la confusion au sein du public et a coûté d'innombrables vies. Les gouvernements et les organisations internationales ont l'obligation éthique et juridique de répon-

dre à cette crise en mettant en place de nouvelles stratégies fondées sur des preuves et capables de réduire les préjudices liés aux drogues sans engendrer de nouveaux problèmes. Nous, les soussignés, demandons aux gouvernements et aux organisations internationales, y compris les Nations unies, de/d' :

– entreprendre un examen transparent de l'efficacité des politiques antidrogue actuelles ;

– adopter et évaluer une approche de santé publique basée sur des données scientifiques en vue d'aborder les préjudices individuels et communautaires découlant de l'utilisation de drogues illicites ;

– décriminaliser les utilisateurs de drogues, multiplier les options de traitements de la toxicomanie fondés sur des données probantes et abolir les centres de traitements de la toxicomanie obligatoires et inefficaces, qui violent la Déclaration universelle des droits de l'homme ;[26]

– appuyer catégoriquement et accroître le financement de l'adoption de la gamme complète d'interventions VIH décrites dans le guide d'établissement des objectifs de l'OMS, Onudc et Onusida ;[27]

– mettre à contribution, de façon significative, les communautés touchées dans le développement, la surveillance et la mise en œuvre de services et politiques qui touchent leurs vies.

De plus, nous en appelons au secrétaire général des Nations Unies, M. Ban Ki moon, afin qu'il mette en place des mesures d'urgence visant à faire en sorte que les Nations Unies – y compris l'Organe international de contrôle des stupéfiants – s'expriment d'une seule voix pour appuyer la décriminalisation des utilisateurs de drogues et l'adoption de stratégies de lutte antidrogue basées sur des données probantes[28].

Le fait de baser les politiques antidrogue sur des données scientifiques n'éliminera pas la consommation de drogues ou les problèmes découlant de l'injection de drogues. Cependant, la réorientation des politiques liées aux drogues vers des approches fondées sur des preuves qui respectent, protègent et renforcent les droits humains pourrait éventuellement réduire les préjudices causés par les politiques actuelles et permettrait de rediriger les considérables ressources financières là où on en a le plus besoin, c'est-à-dire dans l'adoption et l'évaluation d'interventions scientifiques de prévention, de réglementation, de traitement et de réduction des préjudices.


1 - McAllister WB, « Drug diplomacy in the twentieth century : an international history », Routledge, New York, 2000

2 - Reuter P, « Ten years after the United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) : assessing drug problems, policies and reform proposals », Addiction 2009, 104, 510-7

3 - United States Office of National Drug Control Policy, « The Price and Purity of Illicit Drugs : 1981 through the Second Quarter of 2003 », Executive Office of the President, Washington, DC, 2004

4 - « World Drug Report 2005 », Vienna : United Nations Office on Drugs and Crime, 2005

5 - Degenhardt L et al., « Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use : Findings from the WHO World Mental Health Surveys », PLOS Medicine 2008-5,1053-67

6 - Mathers BM et al., « Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs : A systematic review », Lancet 2008, 372, 1733-45

7 - Wolfe D, Malinowska-Sempruch K, « Illicit drug policies and the global HIV epidemic : Effects of UN and national government approaches », New York : Open Society Institute, 2004

8 - « 2008 Report on the global AIDS epidemic » ; The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva, 2008

9 - Lurie P, Drucker E, « An opportunity lost : HIV infections associated with lack of a national needle-exchange programme in the USA », Lancet 1997, 349, 604

10 - Rhodes T et al., « Explosive spread and high prevalence of HIV infection among injecting drug users in Togliatti City, Russia », AIDS 2002, 16, F25

11 - Taylor A et al., « Outbreak of HIV infection in a Scottish prison », British Medical Journal, 1995, 310, 289

12 - Sarang A et al., « Drug injecting and syringe use in the HIV risk environment of Russian penitentiary institutions : qualitative study », Addiction 2006, 101, 1787

13 - Jurgens R, Ball A, Verster A, « Interventions to reduce HIV transmission related to injecting drug use in prison », Lancet Infectious Disease, 2009, 9, 57-66

14 - Davis C et al., « Effects of an intensive street-level police intervention on syringe exchange program utilization : Philadelphia, Pennsylvania », American Journal of Public Health, 2005, 95, 233

15 - Bluthenthal RN et al., « Impact of law enforcement on syringe exchange programs : A look at Oakland and San Francisco », Medical Anthropology, 1997, 18, 61

16 - Rhodes T et al., « Situational factors influencing drug injecting, risk reduction and syringe exchange in Togliatti City, Russian Federation : a qualitative study of micro risk environment », Social Science & Medicine, 2003, 57, 39

17 - Fellner J, Vinck P, « Targeting blacks : Drug law enforcement and race in the United States », New York : Human Rights Watch, 2008

18 - Drucker E, « Population impact under New York's Rockefeller drug laws : An analysis of life years lost », Journal of Urban Health, 2002, 79, 434-44

19 - Warren J, Gelb A, Horowitz J, Riordan J, « One in 100 : Behind bars in America 2008 », The Pew Center on the States Washington, DC : The Pew Charitable Trusts, 2008

20 - Rhodes T, Singer M, Bourgois P, Friedman SR, Strathdee SA, « The social structural production of HIV risk among injecting drug users », Social Science & Medicine, 2005, 61, 1026

21 - Ahern J et al., « Stigma, discrimination and the health of illicit drug users », Drug and Alcohol Dependence, 2007, 88, 188

22 - Elliott R et al., « Reason and rights in global drug control policy », Canadian Medical Association Journal, 2005, 172, 655-6

23 - Edwards G et al., « Drug trafficking : time to abolish the death penalty », Addiction, 2009, 104, 3

24 - The National Centre on Addiction and Substance Abuse at Columbia University (2001), « Shoveling up : The impact of substance abuse on State budgets »

25 - Wood E et al., « Illicit drug addiction, infectious disease spread, and the need for an evidence-based response », Lancet Infectious Diseases 2008, 8, 142-3

26 - Klag S et al., « The use of legal coercion in the treatment of substance abusers : An overview and critical analysis of thirty years of research », Substance Use & Misuse, 2005, 40, 1777

27 - WHO, Unodc, Unaids 2009, « Technical Guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injection drug users »

28 - Wood E, Kerr T, « Could a United Nations organisation lead to a worsening of drug-related harms ? », Drug and Alcohol Review, 2010, 29, 99-100

# Usage de drogues, VIH, VHC : l'impasse de la criminalisation

**Marie Jauffret-Roustide**
Institut de veille sanitaire - Cermes3
(Inserm U988, CNRS UMR 8211,
Université Paris Descartes, EHESS)

**L'impact délétère de la criminalisation des drogues sur la réduction des risques a constitué le fil rouge de cette conférence internationale sur le sida, dans le champ de l'usage de drogues, à Vienne. La Déclaration de Vienne signée par bon nombre de militants et de chercheurs a pointé la nécessité de s'appuyer sur la science et non sur la morale ou l'idéologie pour mettre en place des politiques publiques dans le champ des drogues.**

La question de la criminalisation des drogues comme frein à l'implantation de politiques de réduction des risques (RdR) n'est pas à proprement parler une nouveauté. L'aspect nouveau de Vienne est que cette question a été évoquée comme un frein majeur à la lutte contre l'épidémie de VIH et d'hépatite C, même dans les pays où la politique de RdR est établie depuis plusieurs années[1], alors qu'auparavant, cette question était plutôt dénoncée essentiellement dans les pays réfractaires à la RdR.

## Usage de drogues, criminalisation et difficile accès aux soins

Dans la lignée de la Déclaration de Vienne, le lancement du numéro spécial du *Lancet* consacré à l'épidémie de sida chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI) et un symposium spécifique de l'ANRS intitulé « Harm reduction : Time to Switch from Repression to Evidence » ont également pointé la nécessité de ne pas se laisser enfermer dans une vision idéologique des drogues ; de s'appuyer sur des données issues des évidences scientifiques ; de délaisser la répression au profit de la santé publique ; et de respecter les droits fondamentaux des UDI.

En 2007, dans le monde, on dénombre 16 millions d'UDI, et au moins 3 millions d'entre eux sont séropositifs[2]. La majorité des pays optent encore aujourd'hui pour des politiques qui favorisent la criminalisation des UDI au détriment des politiques de RdR qui s'inscrivent dans une approche de santé publique et de respect des droits des usagers. Actuellement, les PES (programmes d'échange de seringues) sont disponibles dans 82 des 151 pays où l'usage de drogues par voie intraveineuse est documenté ; seulement 8 % des UDI ont eu accès aux PES dans les 12 derniers mois, et 22 seringues sont disponibles par usager et par an ; ainsi, seules 5 % des injections pratiquées dans le monde seraient réalisées avec du matériel stérile[3]. De nombreuses présentations ont rappelé le fait que les PES constituaient des programmes de santé publique particulièrement coût-efficaces dans la lutte contre la transmission du VIH[4].

## La nécessité d'une offre combinée

Afin d'être réellement efficace, la politique de RdR doit s'intégrer dans une offre combinée ou un « package » incluant l'accès aux seringues et en particulier aux PES, aux traitements de substitution aux opiacés (TSO) et au traitement ARV. Cette offre combinée permettrait ainsi une réduction de la contamination VIH de 50 %, d'après de récentes études de modélisation[3]. Dans la même lignée, en 2007, Van den Berg avait mis en évidence que seul l'accès combiné aux seringues et aux TSO avait permis d'observer pour la première fois une diminution de l'incidence du VHC chez les UDI aux Pays-Bas[5]. Ce modèle du package a été étudié par la même équipe de recherche hollandaise pour expliquer les conditions du succès de l'observance aux ARV chez les UDI[6].

Inclure l'accès aux ARV dans la politique de RdR chez les UDI a également été défendu par Daniel Wolfe qui a évoqué la mise en place d'un essai à Vancouver d'utilisation des ARV à titre préventif chez les UDI[7]. Concernant l'accès au traitement à visée curative, l'accès aux ARV chez les UDI reste plus faible que celui d'autres populations. En 2008, une étude menée auprès de 30 pays a montré que les UDI représentaient 42 % des cas de séropositivité VIH dans le monde et que seulement 31 % des UDI étaient sous ARV[8] ; et dans les cinq pays où la prévalence du VIH est la plus élevée chez les UDI, 67 % des cas de VIH sont attribuables à l'usage de drogues par voie intraveineuse et seulement un quart d'entre eux bénéficient des ARV. Plusieurs enquêtes ont montré par ailleurs que l'accès aux ARV ne favorise pas les comportements à risque sexuels chez les UDI, ni les pratiques à risque en lien avec l'injection, les UDI ne

percevant pas la mise sous traitement ARV comme une forme de protection contre le VIH.
Vienne a été l'occasion de rappeler que dans de nombreux pays, les UDI sont encore victimes de discrimination dans l'accès aux soins, renforcée par des barrières structurelles telles que la répression et l'incarcération qui ne facilitent pas l'entrée et la rétention en traitement pour les UDI. Stefanie Strathdee a ainsi illustré comment les dimensions macro/micro, physique, sociale, économique et politique qui constituent l'environnement du risque peuvent avoir un impact sur l'exposition au risque des UDI à travers l'étude de trois villes situées en Ukraine, au Pakistan et au Kenya. D'où la nécessité d'agir de manière structurelle sur l'exposition au risque et de ne pas se contenter d'une vision sanitaire de la RdR[9].

## Les pays de l'est : une catastrophe sanitaire

Les pays de l'Est étaient particulièrement représentés à Vienne pour dénoncer la catastrophe sanitaire à laquelle ils sont actuellement confrontés. Ces résultats épidémiologiques étaient parfois parcellaires, mais une réelle volonté d'avancer dans la voie de la RdR était perceptible dans l'ensemble des interventions.
Une présentation de Robert Heimer s'est efforcée de mettre fin à un « mythe » selon lequel l'épidémie de sida chez les UDI en Russie serait essentiellement liée à la circulation d'une héroïne « maison », préparée dans des conditions sanitaires facilitant la transmission du VIH. En analysant le type de produits opiacés en circulation en Russie dans 21 villes, il a mis en évidence que les villes où l'héroïne « commerciale » était disponible étaient les villes où la prévalence du VIH était la plus élevée[10]. Par ailleurs, les pays de l'Est ont également à faire face à une augmentation de la consommation de stimulants, comme dans le reste de l'Europe. En Ukraine, la consommation de stimulants a été multipliée par 2,5 ces quatre dernières années, cette tendance concerne surtout les plus jeunes usagers souvent âgés de moins de 18 ans. En Russie, les deux tiers des contaminations par le VIH sont liés à la consommation de drogues par voie intraveineuse, et les UDI ont peu accès aux programmes de RdR. En Russie toujours, le croisement de plusieurs enquêtes a montré que la prévalence du VIH était en augmentation, passant de 30 % en 2002 à 48 % en 2008[11]. A Saint-Petersbourg, la prévalence du VIH peut atteindre 50 % chez les UD, et des facteurs sociaux tels que la confiance dans le partenaire de consommation, la taille du réseau social sont associés à l'engagement dans des pratiques à risque vis-à-vis de l'injection[12]. Une enquête de cohorte menée dans la même ville a mis en évidence une incidence du VIH particulièrement élevée chez les UDI, passant de 4,5 % année en 2004 à 8,1 % en 2009[13].
De plus, une enquête épidémiologique menée dans plusieurs villes de Russie a montré qu'entre 30 % à 80 % des UDI méconnaissaient leur statut vis-à-vis du VIH[14], ce qui favorise la transmission du virus dans cette population. A titre de comparaison, en France, dans l'enquête Coquelicot, la quasi-totalité des UD connaissaient leur statut vis-à-vis du VIH.
Malgré cette situation alarmante, les pouvoirs publics russes restent réticents à s'engager dans des politiques de RdR et à soutenir financièrement les associations sur le terrain ; et des enquêtes qualitatives mettent en évidence le sentiment de fatalité ressenti par les UDI en Russie face à la transmission du VIH, en lien avec le manque d'accessibilité à la RdR[15].

**Les pays de l'Est étaient particulièrement représentés à Vienne pour dénoncer la catastrophe sanitaire à laquelle ils sont actuellement confrontés**

L'Ukraine est le pays d'Europe où la prévalence du VIH est la plus élevée chez les UDI, et pourtant seuls 9 % des usagers d'opiacés bénéficient d'un TSO. A titre de comparaison, en France, 80 % des usagers d'opiacés sont sous TSO. En Ukraine, la buprénorphine (BHD) est actuellement expérimentée comme TSO et les premiers résultats de cette évaluation ont mis en évidence une diminution importante des comportements à risque chez les UDI, d'où un encouragement à poursuivre la diffusion de la BHD comme mesure de RdR chez les UDI[16]. L'Ukraine se distingue toutefois par un dynamisme associatif important mettant en œuvre des programmes de RdR à destination des UDI et sur la question de l'évolution de la loi.
En Estonie, une expérience de mise à disposition des seringues a montré son efficacité pour lutter contre la transmission du VIH, l'incidence du VIH étant passée de 18 % en 2005 à 8 % en 2009[17].
La Georgie détiendrait la prévalence d'injection la plus élevée au monde, mais la prévalence du VIH reste peu élevée. Ainsi, en 2008-2009, une étude de séoprévalence menée dans plusieurs villes de Géorgie a conclu à une prévalence du VIH de 2 %, avec un intervalle de confiance particulièrement élevé[18].

## La situation particulière de l'Afrique

Si dans les pays de l'Est, la majorité des cas de contamination par le VIH sont liées à l'usage de drogues, la situation est très différente en Afrique. Durant des décennies, la question du sida en Afrique a été abordée sous l'angle de la transmission par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant. La conférence de Vienne a été l'occasion d'aborder la question du VIH et de l'usage de drogues par voie intraveineuse, thématique rarement abordée[19]. La situation de la Tanzanie fait l'objet de plusieurs présentations et a mis en évidence la diffusion de la cocaïne et du crack. La prévalence du VH s'élèverait à 0,6 % dans la population générale et atteindrait 16 % dans la population des UD, 12 % chez les MSM, et 10 % chez les personnes prostituées[20]. Dans la population des UDI en Tanzanie, la séroprévalence du VHC reste étonnamment faible (16 %)[21], alors que dans le monde, de nombreux pays ont à faire face à une épidémie de VHC affectant souvent plus de 50 % des UDI.

## Amphétamines, prises de risque et VIH

Dans les années 1980, l'épidémie de sida chez les usagers de drogues était globalement attribuée au partage de seringues

chez les utilisateurs d'opiacés. Vienne a mis en exergue l'explosion de la consommation de stimulants tels que la cocaïne, le crack ou les amphétamines. En 2007, les estimations du nombre de consommateurs d'amphétamines oscillaient entre 16 à 51 millions, avec des prévalences particulièrement élevées en Europe de l'Est et en Asie du Sud-Est. La méthamphétamine particulièrement prisée en Thaïlande peut concerner jusqu'à un tiers des usagers de drogues[22], et ce produit se diffuse également de manière significative en Australie et au Canada. La consommation de méthamphétamine favoriserait le partage de seringues et l'absence de protection lors de rapports sexuels et donc la séroconversion VIH, ainsi qu'une moindre adhérence aux ARV[23]. Actuellement, l'usage d'amphétamines est plus développé dans le monde que celui des opiacés. Les amphétamines sont souvent prises dans un contexte sexuel, notamment en milieu gay, mais l'usage d'amphétamines tend à se développer dans de nombreux pays et des populations variées. Le développement de l'usage d'amphétamines nécessite d'inventer de nouveaux modes d'interventions pour réduire les risques associés à cet usage. Des réponses combinant des approches axées sur l'individu, le groupe, la communauté dans son ensemble, et les politiques publiques sont nécessaires pour faire face à la complexité de ces risques, d'après Colfax[24].

Les travaux d'une équipe canadienne ont mis en évidence l'augmentation de la consommation de méthamphétamine tout particulièrement chez les usagers de stimulants, les personnes sans domicile fixe et ont insisté sur la nécessité de faire de la RdR chez les utilisateurs de méthamphétamine une priorité de santé publique[25]. Cet usage se développe également en Afrique du Sud et concerne des usagers cumulant les facteurs de vulnérabilité sociale et économique (abus pendant l'enfance, épisodes d'incarcération, niveau d'éducation plus faible) en comparaison à d'autres sous-groupes d'usagers de drogues[26].

**Vienne a été l'occasion de rappeler la nécessité d'élargir la RdR au delà de l'injection**

## Réduire les risques des usagers de crack

La politique de RdR est depuis son origine exclusivement centrée sur la pratique d'injection, qui constitue le principal facteur de risque de transmission du VIH chez les UD. Les autres pratiques ou publics (usagers non injecteurs) ont été l'objet de peu d'intérêt de la part des pouvoirs publics. Vienne a été l'occasion de rappeler la nécessité d'élargir la RdR au delà de l'injection et de pendre en compte la diversité des pratiques. Ainsi, une étude menée à Harlem a montré que les usagers de drogues non injecteurs et tout particulièrement les consommateurs de crack par inhalation avaient 3,4 fois plus de risque d'être séropositifs pour le VIH que les UDI, l'hypothèse la plus probable étant les prises de risque sexuels comme facteur de risque de transmission du VIH et d'autres IST telles que les gonococcies, syphilis et infections à chlamydiae[27].

Au Canada, une expérience de diffusion d'outils de RdR spécifiques pour les usagers inhalant le crack a fait la preuve de son efficacité sur la diminution des pratiques à risque dans cette population particulièrement vulnérable[28].

En France, une expérience du même type est actuellement en cours d'évaluation[29]. Des tubes en pyrex avec des filtres intégrés sont actuellement distribués dans des structures de RdR à Paris et Saint-Denis, et sont destinés à limiter la transmission de maladies virales chez les fumeurs de crack. En effet, avant cette expérimentation, l'utilisation de pipes à crack en verre, facilement cassables et conductrices de chaleur entraînait des lésions au niveau des mains et de la bouche des fumeurs de crack, et la pratique de partage de ces outils de consommation pouvait favoriser la transmission des virus entre les usagers.

## Des groupes vulnérables parmi les vulnérables

Les UDI constituent une population particulièrement vulnérable face à la transmission du VIH, mais certaines caractéristiques sociales peuvent accentuer cette vulnérabilité. De nombreuses publications internationales ont mis en évidence que les femmes UDI étaient particulièrement exposées au risque de transmission du VIH, à la fois dans les sphères de l'usage de drogues et de la sexualité. La conférence de Vienne a fait une large place à la vulnérabilité des femmes UDI, avec un focus sur leur situation dans les pays de l'Est. Une enquête menée en Ukraine a ainsi montré que les femmes UDI étaient particulièrement exposées à la violence sexuelle de leur partenaire régulier (32 %) et à l'impossibilité à négocier l'utilisation du préservatif (23 %)[30]. Malgré cette surexposition au risque, les femmes UDI restent souvent invisibles et ont peu accès au dispositif de RdR car cette population est encore plus soumise à la stigmatisation que les hommes et a tendance à rester cachée. Les politiques de RdR doivent s'attacher à proposer des interventions ciblées permettant de mieux atteindre cette population et de diminuer leur exposition au risque[31]. Afin d'être réellement efficaces, ces programmes de prévention prenant en compte la dimension du genre doivent s'inscrire plus globalement dans la prise en charge de la santé reproductive et sexuelle, et l'accompagnement à la parentalité, et comporter une dimension de soutien psychologique intégré aux politiques de RdR. Les populations d'UDI les plus jeunes sont également particulièrement vulnérables face à la transmission du VIH car elles ont peu accès aux services de RdR qui refusent souvent d'accueillir les mineurs sans autorisation parentale. Les plus jeunes UDI s'engagent donc généralement plus souvent dans des conduites à risque[32], en raison d'un mauvais accès aux seringues et d'une moindre connaissance des pratiques d'injection à moindre risque[33].

La répression constitue donc une entrave à la mise en place et à l'efficacité des politiques de RdR, et une littérature abondante a permis d'objectiver cette question, ces dernières années. Une enquête qualitative réalisée en Russie et en Serbie a montré que la vie des UDI était soumise à une peur permanente d'être repérés par la police, de voir leurs produits confisqués et d'être emprisonnés. Tim Rhodes a illustré par des extraits d'entretiens le fait que

la peur entraîne des injections à haut risque d'exposition virale car effectuées dans la précipitation et sans mettre en œuvre les mesures d'hygiène minimales. Les UDI récemment incarcérés ou craignant d'être interpellés sont plus exposés au risque de partager leur seringue[34]. Cette violence à laquelle les UDI sont confrontés est comparable à celle rencontrée par d'autres groupes sociaux stigmatisés telles que les prostituées et peut être qualifiée d'*« embodied structural violence »* selon Rhodes, processus selon lequel la violence subie par ces groupes sociaux est intégrée et peut prendre la forme de troubles psychologiques, d'acceptation du risque comme une fatalité[35].

## La science au service de l'activisme

La collaboration entre l'activisme et la « science » a constitué un fil rouge de la conférence de Vienne. La déclaration de Vienne et le numéro spécial du *Lancet* ont plaidé pour une vision pragmatique de la recherche, en pointant la responsabilité des scientifiques à faire changer les choses et à se positionner pour la défense des droits des UDI. Lors de la présentation du *Lancet*, Ralf Jürgens a fait le point sur la question des droits de l'homme et de la citoyenneté en lien avec l'usage de drogues, une thématique qui a réellement émergé dans le débat sur les drogues, dans les années 1990[36]. Certains sous-groupes de populations tels que les jeunes ou les femmes ont peu accès aux dispositifs de RdR en raison d'une inadéquation de ces centres à leurs attentes et besoins spécifiques. Les scientifiques et les activistes doivent travailler ensemble afin de faire progresser des données basées sur des évidences scientifiques.
C. Beyrer a poursuivi dans la même lignée en insistant sur la nécessité d'agir maintenant avec le slogan « *It is time to act* » car de plus en plus de pays sont confrontés à une épidémie de VIH de plus en plus complexe chez les UDI[37]. L'environnement géopolitique des drogues constitue un élément à prendre en considération, en raison de la spectaculaire augmentation de l'offre d'héroïne. « *Advocacy not complicity* », a exhorté Beyrer en demandant aux professionnels de santé à ne plus être complices de la criminalisation de l'usage de drogues assimilée à une violation des droits de l'homme. Lors de cette session, il a été annoncé que le gouvernement du Canada ne soutenait pas la déclaration de Vienne car il considère que les résultats scientifiques ne sont pas suffisamment « consistants » ; à l'inverse, le Portugal qui a choisi de décriminaliser l'usage a été présenté comme un modèle et comme un appui important pour la Déclaration de Vienne.

## L'indispensable participation des usagers

« *La voix des usagers doit être entendue* » a été un slogan maintes fois répété au cours de la conférence. Le rôle des UDI est central dans la modification des comportements à risque, mais le stigmate lié à la pratique rend plus difficile les stratégies de contestation. C'est la raison pour laquelle l'apport de l'implication des UDI est moins reconnu que celui d'autres « communautés » touchées par l'épidémie de VIH. Toutefois, plusieurs projets portant sur l'éducation par les pairs ont mis en évidence leur intérêt pour diminuer la transmission du VIH, mais également pour favoriser l'amélioration de l'estime de soi par l'acquisition de compétences spécifiques chez les UDI[38]. Dans la même lignée, l'importance accordée à l'implication des usagers dans les processus de décisions sur l'offre de soins et de RdR à leur encontre a été présentée comme l'une des conditions nécessaires de l'efficacité de la RdR chez les UDI. Par ailleurs, cette participation des usagers peut être perçue comme bénéfique à la société dans son ensemble, en réhabilitant l'usager comme un citoyen comme les autres par le biais de sa réinsertion sociale et symbolique[39]. Des exemples de mobilisations d'usagers ont été présentés dans des pays tels que l'Indonésie, le Bangladesh, le Kirghizstan ou l'Argentine[40], où les alliances entre les groupes d'auto-support d'UDI et les mouvements de défense des droits de l'homme ont permis de faire accepter le principe de la RdR et la nécessité de faire évoluer les politiques répressives afin de limiter la transmission du VIH dans la population des usagers de drogues.


1 - Rose V, « Identifying the barriers to selling non-prescription syringes to injection drug users », CDF1345

2 - Horton R, Das P, « Rescuing people with HIV who use drugs », Lancet, july 2010, 1-2

3 - Degenhart L et al., « Prevention of HIV infection for people who inject drugs : why individual, structural and combination approaches are needed », Lancet, july 2010, 30-46

4 - Wilson D, « Evaluating the cost-effectiveness of needle and syringe programs in Australia », MOAC0403

5 - Van de Berg et al., « Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for HIV and hepatitis C virus : evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users », 2007, 102, 9, 1454-62

6 - Lambers F, « Harm reduction intensity – its role in HAART adherence among drug users in Amsterdam », TUPE0191

7 - Wolfe D et al., « Treatment and care for injecting drug users with HIV infection : a review of barriers and ways forward », Lancet, 2010, 47-58

8 - Donoghoe M, « Acess to antiretroviral therapy (ART) for injecting drug users in the WHO European Region 2002-2008 », THAX0105

9 - Strathdee S, « HIV and risk environment for injecting drug users : the past, present, and future », Lancet, July 2010, 13-29

10 - Heimer R, « Origins of the HIV epidemic among drug injector in Russia : transition from homemade to commercial heroin », TUPE0312

11 - Verevochkin S, « Different approaches confirm high level of prevalence and incidence rate of HIV infection among IDUs in St Petersburg, Russia », TUPE0327

12 - Cepeda J, « Injecting drug network size, stability, and trust among injecting drug users in St Petersburg Russia are significantly associated with HIV-risk behaviors », TUPE0316

13 - Shaboltas A, « HIV incidence gender and risk behaviors differences in injection drug users cohorts, St Petersburg, Russia », TUPE0331

14 - Eritsyan E, « How many IDUs have HIV but are unaware of this fact ? Estimation of the hidden HIV-positive population of IDUs in four russian cities », TUPE0329

15 - Meylakhs P, « Drug users' perceptions of HIV prevention programs in North West Russia », MOAC0404

16 - Libanov A, « Evaluation of maintenance therapy with injectable buprenorphine for treatment of patients with opioid dependence in Ukraine », TUPE0336

17 - Uusküla A, « Outcomes of large-scale syringe exchange in Talinn, Estonia », MOAC0402

18 - Chikovani I, « Findings of the Bio-behavioral surveillance surveys among injecting drug users as a tool for preventive program planning in Georgia », WEPE0286

19 - Raguin G et al., « Usage de drogues et VIH en Afrique de l'ouest : un tabou et une épidémie négligée », Transcriptases, 2010, 143, 15-17

20 - Ali K, « Reorganizing the Zanzibar National Multisectoral HIV M&E system to reflect the programmatic shift from general population to focus more on MARPs », CDC0343

21 - Broz D, « Correlates of HIV infection among injection drug users in Ungunja, Zanzibar, 2007 », MOAC0401

22 - Hayashi K, « Methamphetamine injection and HIV risk behaviour among a community-recruited sample of injection drug users in Bangkok, Thailand », WEPE0517

23 - Fairbarn, « Crystal methamphetamine injection predicts slower HIV RNA suppression among injection drug users », MOAC405

24 - Colfax et al., « Amphetamine-group substances and HIV », Lancet, July 2010, 80-96

25 - Marshall B, « Individual, social and environmental factors associated with initiating methamphetamine injection : implications for drug use and HIV prevention strategies », TUPE0308

26 - Jones H, « The multiple dimensions of HIV-risk for female methamphetamine-users requires combined women-focused treatment and HIV prevention right now », TUPE0647

27 - Hagan H, « Substantially higher HIV prevalence in non-injecting vs injecting drug users, New York City », TUPE0318

28 - Leonard LE, « HIV and HCV-related behaviours and practices decline among people who smoke crack following implementation and controversial Safer Inhalation Program in Ottawa, Canada », MOPDC104

29 - Jauffret-Roustide M, « Harm reduction : vulnerabilities and role of communities », Symposium ANRS Harm Reduction : Time to Switch from repression to evidence

30 - Dovbakh A, « Violence of sexual partner as a vulnerability factor of female IDU to HIV infection », TUPE0522

31 - Roberts A, « Invisible women : a look at the global experiences and HIV risks of female drug users who engage in sex work », WEPE0441

32 - Busza J, « Comparing HIV risk among adolescent and adult IDU in eastern Europe », CDD0943

33 - Lazar F, « HIV risk among adolescent and young injecting drug users and sex workers from Romania », CDD0946

34 - Booth R, « Police brutality is indendently associated with sharing injection equipment among injection drug users in Odessa, Ukraine », THPDD104

35 - Rhodes T, « Police violence and "fear-based policy" as barriers to HIV prevention : qualitative case studies in Russia and Serbia », TUAF0402

36 - Jürgens R et al., « People who use drugs, HIV and human rights », Lancet, July 2010, 97-107

37 - Beyrer C et al., « Time to act : a call for comprehensive responses to HIV in people who use drugs », Lancet, July 2010, 108-120

38 - Sowtong K, « Supporting information for the development of capacity building models for drug users », WEPE0279

39 - Cruz H, « A comprehensive approach to drug user health building on HIV », WEPE0274

40 - Inchaurraga S, « Rights here, right now for drug users in poor settings. Rosario city facing human rights challenges with the community », TUPE1030

**En direct de la conférence**

## La méthadone arrive à Kaboul

Une délégation de l'équipe de Médecins du monde qui a développé dans la capitale de l'Afghanistan un programme de réduction des risques comprenant la délivrance de méthadone a fait le voyage pour Vienne afin de présenter son travail.

Comment construire un programme répondant aux standards de la réduction des risques dans la capitale d'un pays en guerre et de surcroît premier producteur mondial d'opium ? Une partie de l'équipe a expliqué à Vienne comment elle a relevé ce défi pour le moins ardu.

Le projet a débuté en 2006, dans ce contexte de forte augmentation du nombre de personnes usagères de drogues (l'ONU a estimé à 1,5 million, soit 6 % de la population, le nombre d'usagers en 2009), parmi lesquelles la consommation d'héroïne tend à remplacer celle de l'opium dans les villes (de 50 000 à 120 000 usagers en cinq ans, dont 30 % à 40 % s'injectent), et avec des taux d'infection par le VIH relativement bas, mais en rapide augmentation (3 % en 2006, 7 % en 2009) et une incidence d'hépatite C la plus forte au monde (sur 100 injecteurs négatifs, plus de 42 vont devenir positifs pour le VHC dans l'année).

Commencé avec l'ouverture d'un centre « drop-in », le programme a depuis mis en place tous les éléments de la réduction des risques : information, « outreach », échanges de seringues, distribution de préservatifs, prévention, testing et traitement des IST, de la tuberculose et du VIH, soutien psychologique et mental, aide à la réintégration socio-économique, prévention et management des overdoses, substitution opiacée…

La réalisation de ce programme « modèle » se double de la création d'un centre national de formation et de ressources, ouvert début 2010, qui va permettre de diffuser les « bonnes pratiques » de réduction des risques en Afghanistan. Comme l'explique Murtaza M. Drifoladi, responsable du centre de ressources et de formation RdR et VIH, le pays a un gros besoin de formation, et « *les ONG afghanes sont très intéressées et prêtes à apprendre. Certaines commencent à passer d'une logique de détoxification à une logique de RdR* ».

Mais les objectifs de la mission ne s'arrêtent pas là, comme l'explique Chloé Forette, coordinatrice du centre de ressources : il s'agit maintenant de finaliser et la création de l'association de RdR afghane OHRA, qui prendra la relève de Médecins du monde, et d'envisager le lancement d'un projet d'accès à des traitements génériques de l'hépatite C.

En somme, le programme de Kaboul illustre à merveille le « nouveau paradigme » promu par l'International AIDS Society dans son Rapport global sur le traitement des usagers de drogues par voie intraveineuse, « *Seek, Test, Treat and Retain* », présenté jeudi 22 juillet à la Conférence de Vienne. - **NH**

# Droits humains et VIH : mettre fin aux centres de détention pour usagers de drogues

**Gilles Raguin et Gilles Brücker**
GIP Esther (Paris)

**La XVIII^e^ Conférence internationale sur le sida, qui s'est tenue à Vienne en juillet, avait pour thématique principale le respect des droits de l'homme et, notamment, ceux des usagers de drogues injectables (UDI), outrageusement bafoués dans de nombreux pays, particulièrement en Europe de l'Est et en Asie.**

La Déclaration de Vienne[1], publiée à l'occasion de la conférence, demande explicitement que l'on reconnaisse notamment l'inefficacité et les effets contre-productifs de la criminalisation et de l'enfermement des UDI.

Plusieurs rapports ont en effet récemment attiré l'attention, dans différents pays, sur l'enfermement d'usagers de drogues illicites dans des centres de détention où ils seraient soumis à des « traitements » ou des « réhabilitations », pour des périodes souvent prolongées. Dans les faits, les traitements subis ne respectent pas les standards internationaux de prise en charge des usagers de drogues. Les personnes sont l'objet de coercition, de travail forcé voire même, bien souvent, de mauvais traitements et de torture. Il s'agit de violations caractérisées des droits humains.

Michel Kazatchkine, le directeur exécutif du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, s'est ému, lors du deuxième Symposium annuel sur le VIH, le droit et les droits de la personne, à Toronto, en juin 2010, de l'utilisation de subventions du Fonds mondial pour le financement de certains de ces centres. Il a rappelé que, pour le Fonds mondial, ces centres devraient être fermés et remplacés par des centres de traitement ouverts, offrant des services efficaces de prévention et de traitement de l'infection à VIH. Il a néanmoins reconnu que, tant et aussi longtemps qu'il existe de tels centres coercitifs, les détenus devraient au moins avoir accès à des soins, des traitements et des mesures efficaces de prévention[2].

En effet, d'une part, il n'existe aucune preuve que des mesures d'enfermement réduisent de façon significative la prévalence de la consommation de drogues[3]. D'autre part, beaucoup des jeunes usagers enfermés sont infectés par le VIH ou/et le VHC et sont laissés sans soins appropriés lors de leur détention, souvent prolongée. La prévalence du VIH atteint ainsi 70 à 80 % parmi les UDI en Chine et au Vietnam[4].

**Les politiques de répression et d'enfermement alimentent l'épidémie**

De plus, les politiques de répression et d'enfermement alimentent l'épidémie. D'une part, des clusters épidémiques sont décrits chez les usagers incarcérés, en l'absence de tout service de prévention dans ces milieux[5]. D'autre part, les politiques répressives poussent les UDI à éviter les services de prévention et de soins et à se tourner vers des pratiques à risque élevé de transmission du VIH et des hépatites B et C [6]. Ces politiques s'accompagnent généralement de taux d'incarcération élevés et renforcent la stigmatisation[7]. Le travail forcé et les traitements inhumains et dégradants sont pratique courante. Les exécutions de personnes condamnées pour infractions liées aux drogues ne sont pas rares, notamment en Asie.

## Des centres dirigés par des militaires

Lors de la conférence de Vienne, plusieurs communications décrivaient les caractéristiques de ces centres de détention dans plusieurs pays d'Asie, où ces centres sont généralement dirigés par des militaires ou des autorités de police et staffés avec des personnels sans formation adéquate pour délivrer des soins, de la prévention ou des traitements à des UDI, a fortiori s'ils souffrent d'infection à VIH ou d'hépatites chroniques.

En Chine, la loi de 2008 sur le contrôle de la toxicomanie a mis fin à la détention des UDI dans des centres de rééducation par le travail, mais elle autorise leur confinement dans des centres de réhabilitation pour des périodes qui peuvent aller jusqu'à quatre ans, après une sentence de un à deux ans en centre de détention. Au Cambodge, plus de 2 300 UDI sont détenus dans 11 centres dispersés dans le pays. 25 % sont âgés de 18 ans ou moins. En 2009, R. Pearshouse et ses collègues (Human Rights Watch) ont interrogé 33 IDU en Chine du Sud et 53 au Cambodge, récemment libérés d'un centre de détention pour toxicomanes[8]. Les questions

portaient sur les arrestations et persécutions policières, les conditions de détention et l'accès aux soins et aux services de prise en charge VIH dans les centres. Dans les deux pays, l'interrogatoire a révélé des arrestations illégales, des détentions sans condamnation ni procès. Les personnes interrogées rapportaient également des mauvais traitements, du travail forcé et un refus d'accès aux soins. La détention dans ces centres était donc manifestement un obstacle à l'accès à la prévention et au traitement de l'infection à VIH. Malgré la promesse faite par les gouvernements chinois et cambodgiens d'améliorer les conditions de vie et de soins dans ces centres de détention, Human Rights Watch concluait que la meilleure solution, tant du point de vue des droits de l'homme que du point de vue de la santé publique, était de les fermer.

Au Vietnam, les centres de réhabilitation pour toxicomanes, dits « centres 06 » (n = 123) sont des structures dans lesquelles les UDI sont internés pour une durée de un à deux ans. Ils y subissent une cure de désintoxication, de séances d'éducation morale et de travail. Ils sont ensuite suivis dans un centre communautaire pour une post-cure, pour une durée de un à deux ans. Le système actuel n'offre pas ou très peu de traitements scientifiquement validés ou de services de prise en charge pour les patients infectés par le VIH. La prévalence pour le VIH y est d'environ 50 % et le taux de rechute des IDU, après leur libération, est de 70-90 %. Vu et ses collègues (Health Policy Initiative Vietnam), financés par Usaid/Pepfar, ont développé une stratégie selon deux axes : 1) réunir les éléments de plaidoyer nécessaires pour faire changer radicalement le système et 2) parce que ces changements vont prendre du temps, améliorer les conditions de prise en charge des milliers de personnes qui sont détenues dans ce système national de réhabilitation, sur des bases scientifiquement validées[9].

Sur le volet du plaidoyer, la recommandation des auteurs est de lancer une évaluation exhaustive de l'efficacité et du coût du système actuel et des projets alternatifs communautaires qui apparaissent. Sur le volet concernant l'amélioration des conditions de prise en charge, cette équipe travaille à incorporer des amendements aux nouveaux textes législatifs et réglementaires afin que le nombre de personnes envoyées dans les centres de détention diminue, que la durée de séjour soit plus courte et que les services de prise en charge offrent des traitements scientifiquement validés en plus grand nombre, incluant méthadone et accompagnement psychologique, ainsi qu'une prise en charge globale de l'infection à VIH, dans les centres de détention comme dans les centres communautaires. Les auteurs rapportent toutefois de fortes résistances idéologiques, politiques et économiques à changer le système mais aussi, à l'inverse, un appui solide de la part de certaines autorités gouvernementales de haut niveau, d'organisations émergentes de la société civile et d'organisations internationales.

## Echec des politiques répressives

Ces deux exemples, en Asie, ne sont pas isolés. La situation des UDI est particulièrement préoccupante en Europe de l'Est et en Asie centrale. Elle est globalement préoccupante, presque partout, en termes d'accès aux soins, à la prévention et aux traitements, que les UDI soient incarcérés ou non[10].

Malgré les évidences[11], l'échec des politiques répressives sur la prévalence de l'usage de drogues et celle des infections virales associées est souvent nié par les autorités politiques de ces pays. Les acteurs de santé et les représentants de la société civile présents lors de la conférence de Vienne ont tous vigoureusement rappelé aux gouvernements et aux organisations internationales leurs obligations éthiques, juridiques et sanitaires en supprimant, notamment, les centres d'internement des UDI qui sont inefficaces et violent la Déclaration universelle des droits de l'homme.

Une réorientation des politiques liées aux drogues vers des approches fondées sur des preuves qui respectent, protègent et renforcent les droits humains réduirait les préjudices causés par les politiques actuelles et permettrait de rediriger les considérables ressources financières dédiées là où on en a le plus besoin, c'est-à-dire dans l'adoption et l'évaluation d'interventions scientifiques de prévention, de traitement et de réduction des risques et préjudices[12,13].

1 - « *La criminalisation des utilisateurs de drogues illicites alimente l'épidémie de VIH et a eu des retombées essentiellement négatives sur la santé et la société. Nous avons besoin d'une réorientation complète des politiques* » (extrait de la Déclaration de Vienne)

2 - Kazatchkine M, « HIV/AIDS Policy and Law Review », 2010, 15, 1, (sous presse)

3 - Degenhardt L et al., « Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use : Findings from the WHO World Mental Health Surveys », PLOS Medicine, 2008, 5, 1053-67

4 - « 2008 Report on the global AIDS epidemic. », The Joint United Nations Program on HIV/AIDS, Geneva, 2008, www.unaids.org

5 - Jurgens R et al., « Interventions to reduce HIV transmission related to injecting drug use in prison », Lancet Infect Dis, 2009, 9, 57-66

6 - Rhodes T et al., « Situational factors influencing drug injecting, risk reduction and syringe exchange in Togliatti City, Russian Federation : a qualitative study of micro risk environment », Soc Sci Med, 2003, 57, 39

7 - Ahern J et al., « Stigma, discrimination and the health of illicit drug users », Drug and Alcohol Dependence, 2007, 88, 188

8 - Pearshouse R et al., « Drug detention centers and HIV in China and Cambodia », MOAF0203

9 - Vu Y et al., « Improving the drug rehabilitation system in Vietnam : a two-track strategy », MOAF0204

10 - Mathers BM et al., « HIV prevention, treatment and care services for people who inject drugs : a systematic review of global, regional and national coverage », Lancet, 2010, 375, 1014-28

11 - Klag S et al., « The use of legal coercion in the treatment of substance abusers : An overview and critical analysis of thirty years of research », Substance Use & Misuse, 2005, 40, 1777

12 - Wood E et al., « Illicit drug addiction, infectious disease spread, and the need for an evidence-based response », Lancet Infect Dis, 2008, 8, 142-3

13 - WHO, Unodc, Unaids 2009, « Technical Guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injection drug users », www.unodc.org

# Recherche clinique


16 **Mise à jour des connaissances avec Anthony Fauci**
Gilles Pialoux

20 **Persistance du VIH et réservoirs viraux**
Asier Sáez-Cirión

23 **Activation immunitaire généralisée et infection VIH**
Livia Pedrosa-Martins

26 **Résistances : état des lieux du Nord au Sud**
Laurence Morand-Joubert

30 **Transmission de virus résistants : la recherche progresse… à petit pas**
Hugues Fischer

32 **Anti-CCR5, anti-CCR2 : un espoir pour les séropositifs**
Franck Barbier

# Mise à jour des connaissances avec Anthony Fauci

**Gilles Pialoux**
Hôpital Tenon (Paris)

Présente-t-on encore Anthony Fauci ? Le turn-over – volontaire ou forcé par le destin – des acteurs de la lutte contre le sida est tel qu'un petit rappel n'est sans doute pas inutile. De tous les combats de la lutte contre le sida depuis l'émergence de la maladie en 1981, Fauci a résisté à tout et a vu la plupart de ses pairs (James Curran, Paul Volberding, David Ho, Robert Gallo…) condamnés à l'humilité, voire au silence. Lui est toujours directeur du très puissant National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), une structure étatique américaine qui draine 4,8 milliards de dollars de budget par an.

L'homme, qui affiche 856 publications sur le site Pub Med, est – dixit le NIAID – « *l'un des 13 scientifiques les plus cités parmi 3 millions d'auteurs de toutes les disciplines réunies* ». Il est aussi docteur *honoris causa* de quelque 35 universités de par le monde. Une « grosse pointure » indiscutable et indiscutée, donc, qui joue un peu le rôle de sémaphore dans la recherche contre le sida et le VIH. Ajoutez à cela un esprit de synthèse et une qualité de mise en perspective de la recherche fondamentale rares et vous obtenez ce que l'on fait de mieux en la matière.

## Une plénière bondée

Les conférenciers ne s'y étaient pas trompés, et la salle plénière de la conférence de Vienne était bondée pour analyser les 63 diapositives de son « update » intitulé « *New concepts in HIV/AIDS pathogenesis : implication for intervention* »[1]. L'intervention a débuté relativement simplement, avec quelques diapositives récapitulatives du cycle de réplication virale et des 30 molécules anti-VIH approuvées par la FDA (figure 1). Ensuite, comme souvent dans ce type de conférence, on est revenu à la « leçon de choses » et à la rétrospection de la pensée scientifique avec un rappel sur les papiers majeurs, notamment celui publié dans *Nature* du 12 janvier 1995 sur la dynamique virale et le turn-over rapide des particules virales et des lymphocytes CD4 en cas d'infection à VIH[2].

Même Anthony Fauci s'est mis au « goût du jour » comportemental avec une intrusion dans les bases scientifiques du TasP (*Treatment as Prevention*), en montrant des données désormais anciennes (2000 et 2005) sur le taux de transmission par acte sexuel dans la fameuse étude réalisée par Quinn et coll. dans la région de Rakai en Ouganda[3]. Soit, pour rappel, un taux global de transmission observée chez les couples sérodifférents de 0,0012 par acte coïtal. Plus que de pondérer ces données datant du début des années 2000, Fauci s'est concentré sur la question de l'agent viral infectant et sur les difficultés que rencontre le VIH pour passer la barrière muqueuse.

**Même Anthony Fauci s'est mis au « goût du jour » comportemental avec une intrusion dans les bases scientifiques du TasP**

En la matière, l'un des points essentiels est constitué par le travail de Keele et Shaw

**30 antirétroviraux approuvés par la Food and Drug Administration (FDA)**

| 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zidovudine | | | | Didanosine | Zalcitabine | | Stavudine | Saquinavir | Ritonavir | Nelfinavir |
| | | | | | | | | Lamivudine | Indinavir | Delavirdine |
| | | | | | | | | | Neviparine | |

8 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
4 inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
10 inhibiteurs de protéase (IP)
1 inhibiteur de fusion
1 inhibiteur d'intégrase
1 inhibiteur d'entrée
5 combinaisons (non montrées)

publié en mai 2008 dans *PNAS*[4], qui démontre qu'un seul type de virus est le plus souvent responsable de l'infection VIH, suggérant une autre barrière de l'infection liée, entre autres, à l'immunité locale. Ce travail analysait 3 449 séquences *env* issues de 102 sujets qui présentaient une primo-infection VIH. Parmi eux, 78 sur 102 avaient toutes les évidences phylogénétiques d'une production virale issue d'une seule et unique souche virale VIH-1, comme l'illustre parfaitement l'arbre phylogénétique montrant qu'à partir d'une seule particule virale l'organisme hôte va produire différents virus répliquants, formant autant de quasi-espèces (figure 2). Mais s'il s'agit le plus souvent d'une infection par une seule particule virale, les souches transmises présentent souvent une « signature » génétique, dont la plus fréquente est l'absence du site spécifique de glycosylation N sur la gp120.

Par ailleurs, assez logiquement, cette transmission d'une souche virale unique présentant des « signatures » particulières connaît des facteurs de susceptibilité à la transmission, notamment avec l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Ce récepteur de « homing » est impliqué dans la migration et la rétention des leucocytes dans l'intestin. Il est capable de former un complexe avec le récepteur CD4. Les lymphocytes T CD4+ $\alpha_4\beta_7$+ sont des cibles privilégiées du VIH.

**Figure 1.** **Le cycle de réplication du VIH : les cibles pour la thérapie antirétrovirale**

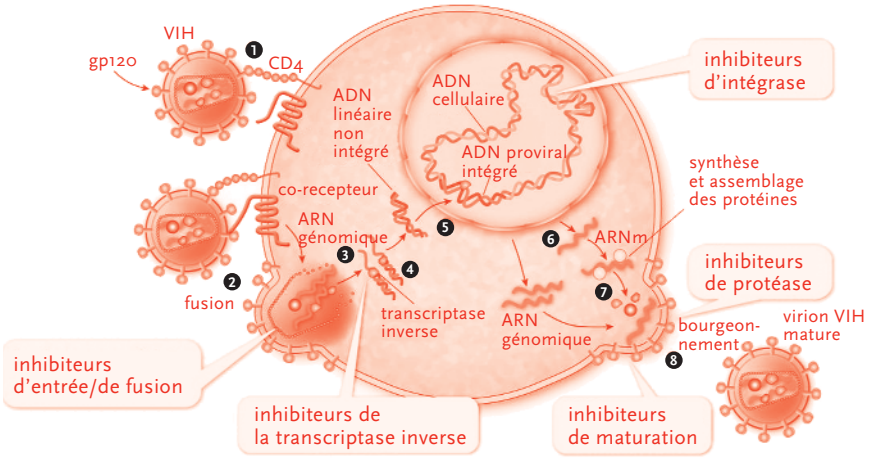
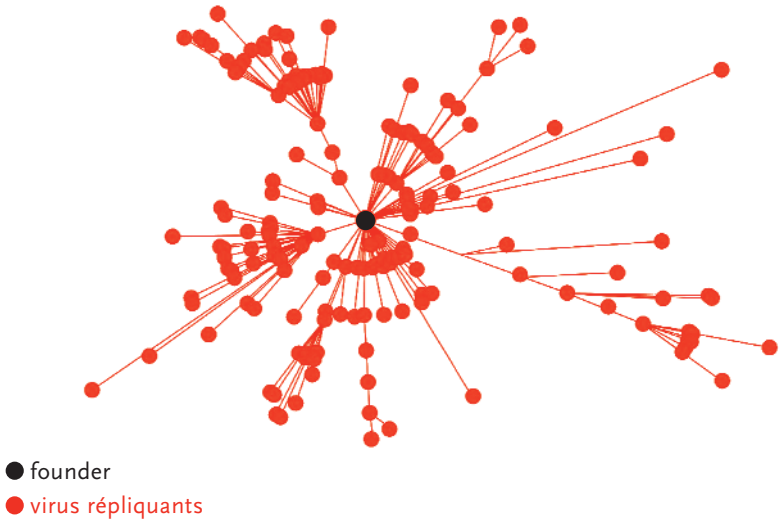



**Figure 2.** **Les quasi-espèces chez un individu infecté évoluent à partir d'un seul virus transmis (« founder »)**




## Le rôle clé de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$

L'annonce de cette nouvelle voie de recherche en termes de récepteurs ou de corécepteurs du VIH par le NIAID avait laissé entrevoir des perspectives thérapeutiques nouvelles puisque certaines molécules, comme le natalizymab, bloquent précisément l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, et que ce type de molécule est déjà utilisé dans d'autres pathologies, comme la sclérose en plaques (figure 3).

Ceux qui s'intéressent à la pénétration intrarectale du VIH auront l'attention attirée par les travaux de l'équipe de Fauci sur les cellules T CD4+ $\alpha_4\beta_7$+ présentes dans

| 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Efavirenz | Amprenavir | Lopinavir | Tenofovir | | Emtricitabine | | Tipranavir | Darunavir | Maraviroc | Etravirine |
| Abacavir | | + Ritonavir | | | Enfuvirtide (T-20) | | | | Raltegravir | |
| | | | | | Atazanavir | | | | | |
| | | | | | Fosamprenavir | | | | | |

**Figure 3.** Structure 3D de α4β7 sur la surface d'un lymphocyte T CD4

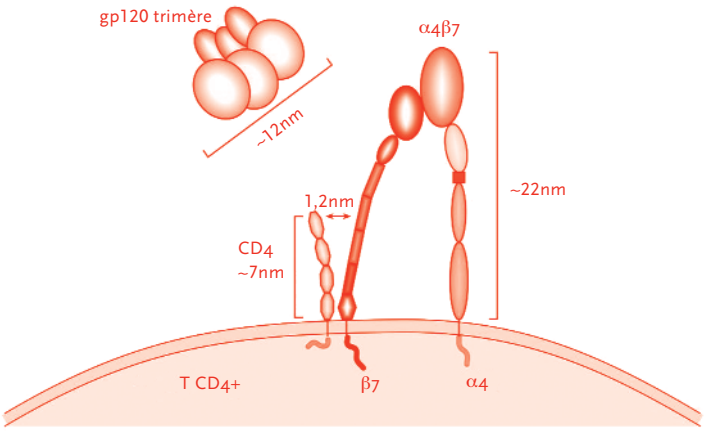
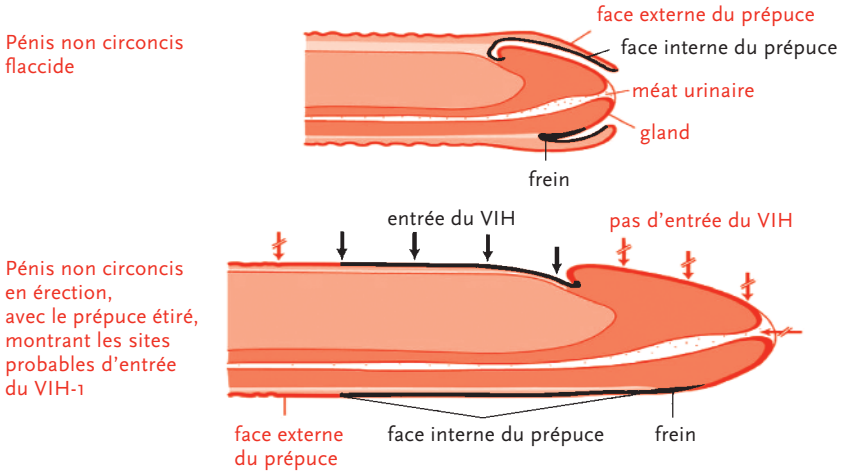



**Figure 4.** Vulnérabilité du pénis non circoncis à l'infection par le VIH




la muqueuse rectale ; la plupart des cellules activées CD4+ dans la muqueuse rectale sont précisément $\alpha_4\beta_7$+. En une diapositive sont résumées les différentes informations connues depuis 2008 sur le rôle d'$\alpha_4\beta_7$ dans la transmission du VIH par voie muqueuse :

– L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ est un récepteur sur les cellules T CD4+ pour l'enveloppe du VIH.

– Les cellules T CD4+ $\alpha_4\beta_7$+ définissent un sous-ensemble de cellules T qui sont métaboliquement actives (CCR5 médiées) et hautement susceptibles de produire une infection à VIH.

– Les cellules T CD4+ $\alpha_4\beta_7$+ apparaissent à la surface des muqueuses.

– La transmissibilité du VIH est plus importante lorsque s'exprime $\alpha_4\beta_7$.

– L'analyse conformationnelle du lien entre l'enveloppe du VIH est l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ sur les cellules T des muqueuses devrait être sérieusement considérée comme une cible potentielle pour le développement d'un vaccin.

## Intervenir lors de la pénétration muqueuse

Ensuite, le directeur du NIAID est revenu sur ce que l'on sait depuis plus de douze ans, à savoir que les réservoirs latents du VIH dans l'organisme sont autant d'obstacles à l'éradication du virus.

Autre clarification qui témoigne de la faculté d'adaptation de l'auteur, son choix parmi les interprétations de l'efficacité de la circoncision dans la transmission hétérosexuelle du VIH telle qu'observée en Afrique par plusieurs études contrôlées. Pour Anthony Fauci, l'élément essentiel serait l'augmentation de la kératinisation diminuant les sites de pénétration du VIH au niveau du sexe masculin (figure 4).

Enfin, ce vaste panoramique des applications immuno-virologiques de la recherche fondamentale à la prévention et au traitement du VIH se devait de revenir sur la publication dans *Science*, en juillet (voir sur www.vih.org), de deux études remettant en selle l'hypothèse des anticorps neutralisants, avec les anticorps VRC01 et VRC02, qui neutraliseraient *in vitro* 90 % des souches observées de par le monde[5].

En conclusion, s'il existe des possibilités d'intervention et d'optimisation à tous les stades de la maladie VIH, il y a une opportunité toute particulière d'intervention lors de la phase de pénétration muqueuse du virus en raison de la vulnérabilité de celui-ci à ce moment précis.

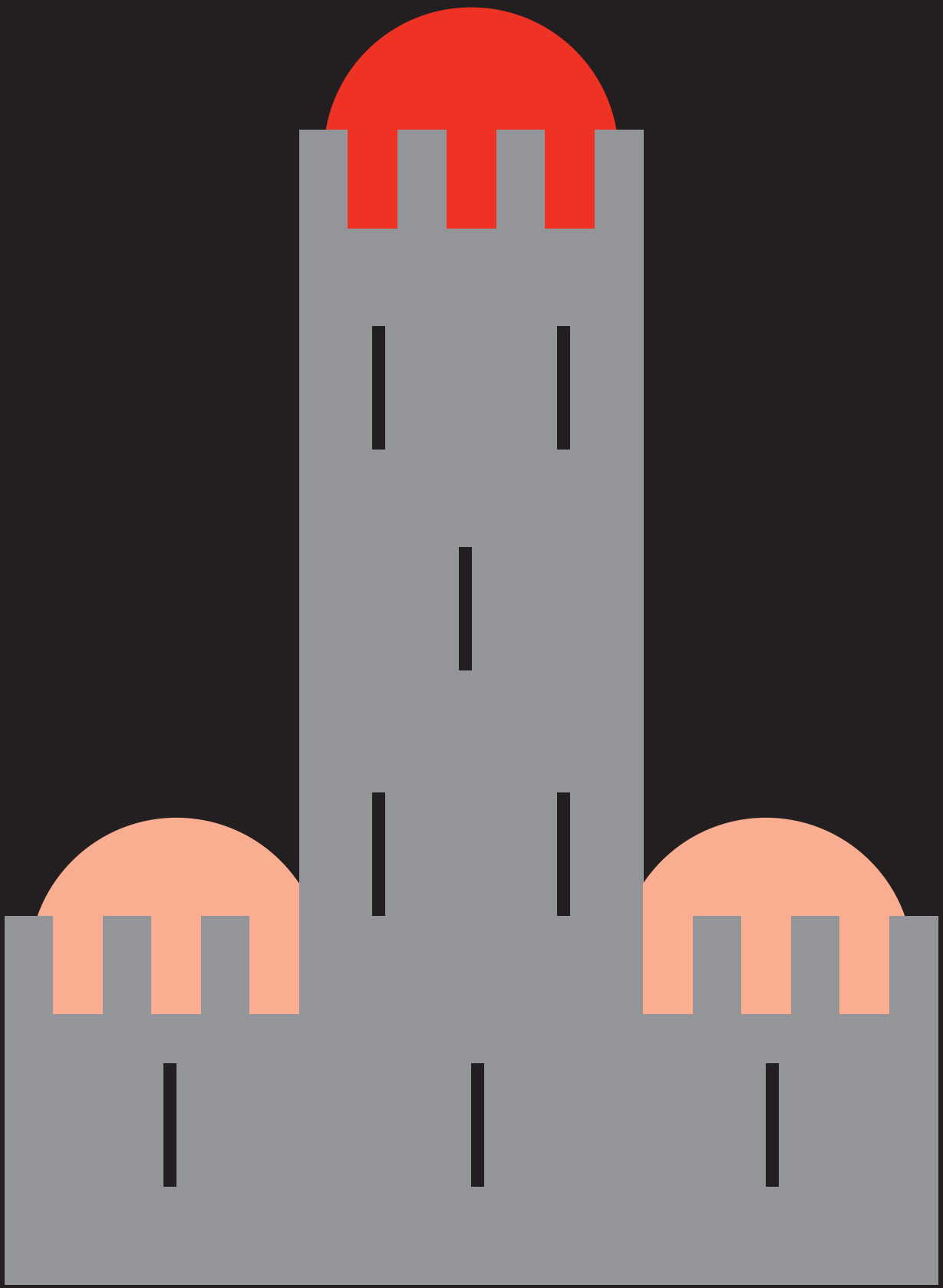

1 - Fauci A, « New concepts in HIV/AIDS Pathogenesis : implications for intervention », TUPLo101

2 - Ho DD et al., « Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV infection », Nature, 1995, 373, 123-6
Wei X et al., « Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection », Nature, 1995, 373, 117-22

3 - Wawer MJ, Quinn TC et al., « Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda », J Infect Dis, 2005, 191, 1403-9

4 - Keele BF, Shaw GM et al., « Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection », PNAS, 2008, 105, 21, 7552-7

5 - Wu X et al., « Rational Design of Envelope Identifies Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibodies to HIV-1 », Science, 2010, 329, 5993, 856-61
Zhou T et al., « Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01 », Science, 2010, 329, 5993, 811-7



# Persistance du VIH et réservoirs viraux

**Asier Sáez-Cirión**
Unité de régulation des infections rétrovirales, Institut Pasteur (Paris)

**Grâce aux antirétroviraux, les patients infectés par le VIH maintiennent leur charge virale au-dessous du seuil de détection. Cependant, malgré leur efficacité, même les antirétroviraux les plus puissants ne peuvent éliminer complètement le virus, car il reste à l'état latent dans certaines cellules : c'est le réservoir viral. On en sait désormais un peu plus sur son rôle.**

Le réservoir viral a été longtemps considéré comme un frein à l'éradication de l'infection par le VIH-1, mais les dernières avancées en recherche fondamentale ont bousculé cette idée (voir la revue récente effectuée par Trono et coll.[1]). Notamment, les cellules qui constituent le réservoir viral ont été mieux définies et, de nouvelles molécules antirétrovirales et stratégies thérapeutiques ont été développées. Récemment, un patient infecté ayant reçu une greffe de moelle d'un donneur CCR5Δ32 homozygote, semble avoir éliminé complètement le virus[2]. Enfin, quelques cas de patients contrôlant spontanément et durablement l'infection après interruption d'un traitement efficace initié très tôt lors de l'infection aigüe[3] ont été décrits. Un meilleur contrôle, ou même l'éradication du réservoir semblerait donc plausible.

Pour cette raison, le réservoir du VIH a été au cœur des discussions scientifiques lors de la dernière conférence internationale sur le sida à Vienne et le sujet a fait même l'objet d'un atelier scientifique (« Vers la guérison » : réservoirs viraux et stratégies pour les contrôler) organisé par l'IAS les deux jours précédant la conférence générale et qui a réuni 200 des plus importants spécialistes internationaux[4]. Plusieurs questions ont été abordées lors des présentations : quels sont les principaux composants du réservoir VIH ? Quel est l'impact d'une intensification de la thérapie antirétrovirale sur le réservoir ? Comment le réservoir a-t-il été établi ? Est-il possible de réactiver le réservoir pour éliminer le virus latent ?

## Les cellules qui constituent le réservoir

Les cellules T CD4+ en repos constituent un des principaux réservoirs du VIH. En analysant les différentes sous-populations purifiées de cellules T CD4+ en repos, Nicolas Chomont et coll.[5] ont récemment montré que chez les patients sous ART, il y a une distribution hiérarchique du virus parmi ces cellules, les cellules mémoire centrale et mémoire transitionnelle étant les majeurs réservoirs du VIH. Benjamin Descours (UPMC, Paris VI) a présenté[6] des données obtenues après avoir réalisé une analyse similaire chez un groupe de patients asymptomatiques à long-terme. Chez les patients qui contrôlent spontanément le virus (*HIV controllers*) il existe une protection des cellules à vie longue (naïve et mémoire) mais pas des cellules effectrices (qui ont une vie plus courte). De plus, Descours et coll. ont trouvé que chez les patients qui portent des allèles HLA B*27 ou B*57 (des allèles dits « protecteurs » associés à une réponse cellulaire spécifique efficace contre le VIH), il y a un niveau plus faible d'infection et une préservation de la sous-population centrale mémoire. Cette donnée est particulièrement intéressante car il a été récemment montré par l'équipe de Guido Silvestri que la protection de la sous-population de cellules T CD4+ centrale mémoire pourrait contribuer à la non-pathogénie de l'infection par le SIV chez des singes africains[7]. La préservation du pool de cellules centrales mémoires chez les patients qui portent l'allèle B27 ou B57 est associée à la magnitude de la réponse Gag-CD8, ce qui suggère qu'une réponse T CD8+ efficace peut avoir un impact important sur le réservoir viral.

**Un meilleur contrôle, ou même l'éradication, du réservoir semblerait donc plausible**

D'autre part, deux rapports du groupe de Petronela Ancuta (Inserm U743 et Université de Montréal, Canada)[8] signalent l'importance des cellules CCR6+[9]. En effet, les cellules centrales mémoire CCR6+ sont plus sensibles à l'infection par le VIH que les cellules CCR6-. Chez des patients qui ne sont pas sous ART, les cellules CCR6+ contiennent de fortes quantités de virus intégré et chez les patients traités la fréquence de cellules CCR6+ reste faible malgré une reconstitution du pool de cellules CD4. Ces cellules CCR6+ ont la capacité de migrer dans les ganglions et l'intestin, et pourraient ainsi contribuer à booster l'infection dans ces sites privilégiés de réplication virale. De plus, CCR6 est un marqueur caractéristique des cellules Th17, qui sont d'importants médiateurs de la défense immunitaire, ce qui pourrait expliquer leur diminution chez les patients chroniquement infectés par le VIH.

### L'intestin pour cible…

La fréquence des cellules T CD4+ infectées dans l'intestin est 10 fois celle des cellules infectées dans le sang. Cependant, le niveau d'infection n'est pas homogène le long de l'intestin. Yukl et Wong (San Francisco VA Medical Center et UCSF, Etats-Unis)[10] ont montré que le niveau d'infection est plus important au niveau de l'ilium que du rectum, et qu'après intensification de la thérapie antirétrovirale avec le raltégravir, il y a une reconstitution totale des cellules T CD4+ au niveau du rectum mais pas au niveau de l'ilium, et en particulier au niveau de la *lamina propria*, ce qui suggère que les mécanismes de persistance du VIH peuvent varier selon les sites d'infection. En analysant différents facteurs tels que la densité des cellules T CD4+, leur niveau d'activation ou leur état de différentiation, Yukl et coll. suggèrent qu'une distribution phénotypique anormale des cellules T (diminution du nombre des cellules effectrices et mémoire transitionnelle) pourrait être à l'origine de la forte charge virale ADN au niveau de l'ilium.

### … et le cerveau

Enfin, Ronald Swanstrom (UNC Center For AIDS Research, Etats-Unis) a montré[11] que chez des sujets qui ont une démence associée au VIH il y a une compartimentation du virus au niveau du système nerveux central (SNC) tandis que chez les sujets asymptomatiques, les analyses phylogénétiques montrent un équilibre du virus entre le sang et le SNC. Ces résultats suggèrent une réplication virale indépendante au niveau du SNC chez les sujets atteints de démence. Très souvent le virus trouvé au niveau du SNC chez ces sujets est à tropisme macrophagique et est produit par des cellules à vie longue. En conséquence, l'élimination de ces virus est très lente après initiation de la thérapie. Certaines des cellules responsables de la réplication de ces virus pourraient bien être les astrocytes. Melissa Churchill (Burnet Institute, Australie) a réévalué la contribution des astrocytes à l'infection par le VIH et au développement de la démence associée au VIH en analysant des cellules individuelles avec une technique de « capture par microdissection au laser » (*laser capture microdissection*) sur des autopsies de cerveaux de patients VIH décédés avec ou sans démence[12]. Le niveau d'infection des astrocytes est très important chez les patients VIH atteints de démence (jusqu'au 20 % des astrocytes de la matière blanche profonde chez ces sujets ont des copies intégrées du VIH), et la fréquence d'infection est corrélée à la sévérité de la maladie. Ainsi, les astrocytes pourraient constituer un réservoir très important où persiste le virus. En résumé, la compartimentation du virus et les différents composants du réservoir peuvent requérir des stratégies différentes / complémentaires pour éradiquer le virus des différents sites anatomiques de réplication.

### Comment le réservoir est-il constitué ?

La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement et le maintien de la latence du VIH, ainsi que dans la réactivation du virus, peut permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Une fois le virus intégré, la transcription efficace du génome viral requiert le recrutement par la protéine virale Tat du facteur d'élongation P-TEFb à la région LTR du virus. Bijan Sobhian (Institute of human genetics, Montpellier, France) a présenté des résultats[13] qui montrent que Tat forme deux complexes moléculaires avec des caractéristiques fonctionnelles et biochimiques différentes. Le premier complexe, Tatcom1, contient différents facteurs d'élongation, dont P-TEFb1, et est nécessaire pour la trans-activation du virus par Tat. Le complexe existe en absence de Tat, mais Tat augmente l'assemblage et la stabilité du complexe et même son activité cytidine kinase. D'autre part, Olivier Rohr (Université de Strasbourg, France) a continué ses recherches sur le rôle du facteur cellulaire CTIP2 dans la latence du virus[14]. Ce facteur, qui fait partie des complexes p-TEFb, contribue à l'établissement de la latence par le recrutement des histones désacetylases HDAC1 et HDAC2 au niveau du promoteur du VIH. CTIP2 peut être recruté par Tat et inhiber l'activité cdk9 kinase, inhiber également l'expression du facteur p21, impliqué dans des processus de prolifération cellulaire, et empêcher ainsi la réactivation du virus. CTIP2 contribue donc à la latence du virus par l'établissement d'un environnement hétérochromatique et par l'inhibition des événements de réactivation.

Le facteur cellulaire p21 peut jouer un rôle déterminant dans l'infection par le VIH. Cette molécule a été montrée capable d'inhiber la réplication du VIH dans des cellules souches hématopoïétiques[15] et notre groupe a récemment montré qu'elle est aussi capable de bloquer la transcription inverse et l'intégration du VIH et d'autres lentivirus dans les macrophages humains[16]. Mathias Lichterfeld (Massachussets General Hospital, Etats-Unis) a montré[17] que les cellules T CD4+ des patients qui contrôlent spontanément leur charge virale (HIV controllers) expriment des forts niveaux de p21 et que de ce fait ces cellules sont moins susceptibles à l'infection par le VIH. Ces résultats coïncident en grande partie avec nos propres observations réalisées sur un groupe de HIV controllers de la cohorte ANRS (résultats non publiés), et suggèrent qu'une forte expression de p21 peut contribuer au contrôle de la charge virale chez ces patients.

Le déclenchement des mécanismes conduisant à la latence du VIH dans les cellules T CD4+ en repos pourrait être une conséquence des interactions de ces cellules avec des cellules voisines. Vanessa Evans (Monash University, Victoria, Australie) a montré des données qui suggèrent un rôle possible des cellules dendritiques myéloïdes dans l'établissement de la latence[18]. Evans et ses collègues ont trié des cellules T CD4+ en repos qui avaient été préalablement cultivées en présence ou en absence de cellules dendritiques et infectées par un virus VIH portant un gène rapporteur. La présence de cellules dendritiques myéloïdes, mais pas les plasmacytoïdes, provoquait une augmentation du nombre de cellules T CD4+ en repos avec une infection latente. Ce phénomène serait dû à la sécrétion de facteurs solubles par les cellules dendritiques, qui envoient des signaux aux cellules T CD4+ en repos, provoquant des modifications de l'expression de certains gènes (en bonne partie impliqués dans la

régulation du cycle cellulaire) et induisant le blocage du VIH après intégration. Sandrina Da Fonseca (Vaccine and Gene Therapy Institute, Port St Lucie, Etats-Unis) s'est interrogée à son tour sur le rôle du récepteur inhibiteur PD-1 dans l'établissement de la latence du VIH[19]. Ce récepteur est induit dans les cellules T CD4+ par l'infection VIH. Chez les patients infectés par le VIH, les cellules qui expriment fortement PD-1 contiennent des niveaux plus élevés de virus intégré que les cellules qui n'expriment pas ce récepteur et, d'ailleurs, le niveau d'expression de PD-1 corrèle avec la taille du réservoir. D'autre part, ils ont pu montrer dans des études *in vitro* que le déclenchement du signal négatif de PD-1 suite à l'interaction avec son ligand PD-1L inhibe la réplication virale. En revanche, le blocage de la voie de signalisation PD-1 induit la production spontanée du virus dans les cellules T CD4+. Ainsi, ces résultats suggèrent que les cellules qui expriment fortement PD-1 sont un réservoir privilégié du VIH, et que la voie PD-1/PD-1L contribue significativement à la latence du virus.

## Nouvelles approches thérapeutiques ciblant le réservoir

Le travail de Fonseca mentionné ci-dessus suggère que le blocage de la voie PD-1 pourrait être utilisé pour éliminer le réservoir du VIH. Cette possibilité rejoint la discussion sur la convenance de coupler la thérapie antirétrovirale standard à des approches qui visent à réactiver le virus latent pour pouvoir diminuer ou éliminer le réservoir viral. Les candidats privilégiés à l'heure actuelle comme molécules antilatence sont les inhibiteurs de HDAC et l'IL-7. Dans le cas de l'IL-7, Vicente Planelles (University of Utah, Etats-Unis) a montré[20] que cette cytokine peut réactiver le virus mais provoque en même temps la prolifération homéostatique des cellules avec une infection latente, confirmant les observations de Nicolas Chomont[5]. Ceci pourrait finalement épandre le réservoir viral. Par contre, Daria Hazuda (Merck Research Labs, Etats-Unis) a montré des résultats préliminaires prometteurs avec une diminution du niveau d'ADN viral tissulaire quand des singes sous ART avec une infection par SHIV ont reçu l'inhibiteur de HDAC Vorinostat en combinaison avec un activateur de la protéine kinase C[21]. Cependant, ceci n'a pas eu d'impact sur le rebond du virus quand la thérapie antirétrovirale a été interrompue.

Des données récentes suggèrent qu'une intensification de la thérapie antirétrovirale pourrait aussi avoir un effet sur la réplication résiduelle du VIH. Récemment, l'équipe de Javier Martinez-Picado a montré que l'ajout de l'inhibiteur d'intégration raltégravir à une trithérapie standard n'avait pas d'effet sur la charge virale mais augmentait le nombre de copies de virus non intégré chez une fraction de patients sous HAART[22]. Carolina Garrido (Hôpital Carlos III, Madrid, Espagne) a montré que la substitution d'une trithérapie par raltégravir chez un groupe de patients sous ART avec charge virale indétectable provoquait une augmentation significative des cellules T CD4+[23].

Satya Dandekar (University of California, Etats-Unis) a présenté des données[24] montrant que l'initiation de la thérapie pendant la phase aiguë de l'infection SIV chez le singe permet la restauration des cellules T CD4+ dans la muqueuse de l'intestin. Elle permet aussi le rétablissement de la structure et de la fonction de cette muqueuse, la suppression efficace de la charge virale, la préservation des réponses T anti-SIV fonctionnelles et une réduction des niveaux d'activation immunitaire. Ces restaurations ne sont que partielles si la thérapie est initiée en phase chronique de l'infection. Ces données sont complémentaires avec l'observation selon laquelle l'initiation de la thérapie antirétrovirale en primo-infection permet à certains patients de diminuer drastiquement leur réservoir et de contrôler le virus après interruption du traitement[2,25]. Au vu de ces données, il est tentant de penser que les effets de l'intensification thérapeutique pourraient être plus nets si la thérapie était initiée précocement. Cette question est au cœur de l'essai clinique Optiprim de l'ANRS.


1 - Trono D et al., « HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals », Science, 2010, 329, 174-180

2 - Hutter G et al., « Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation », NEJM, 2009, 360, 692-8

3 - Hocqueloux L et al., « Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection », AIDS, 2010, 24, 1598-601

4 - www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=349

5 - Chomont N et al., « HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation », Nature Med, 2009, 15, 893-900

6 - IAS reservoir S3.4, WEAA0102

7 - Silvestri G, « Pathogenic vs Nonpathogenic Retrovirus Infections », in CROI 2010

8 - WEAA0205 et THLBA103

9 - Gosselin A et al., « Peripheral blood CCR4+CCR6+ and CXCR3+CCR6+CD4+ T cells are highly permissive to HIV-1 infection », J Immunol, 2010, 184, 1604-1616

10 - IAS reservoir S1.1, THAA0101

11 - IAS reservoirs S1.5

12 - IAS reservoir S1.4, TUPE0005

13 - IAS reservoir S2.3, THLBA104

14 - IAS reservoir S2.2, TUPE0004

15 - Zhang J et al., « Primitive hematopoietic cells resist HIV-1 infection via p21 », J Clin Invest, 2007, 117, 473-81

16 - Bergamaschi A et al., « The CDK inhibitor p21Cip1/WAF1 is induced by FcgammaR activation and restricts the replication of HIV-1 and related primate lentiviruses in human macrophages », J Virol, 2009, 83, 12253-65

17 - THLBA101

18 - IAS reservoir S3.3, TUPE0026

19 - IAS reservoir S5.4

20 - IAS reservoirs S3.1, WEPDA105

21 - IAS reservoirs Closing Session

22 - Buzon MJ et al., « HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects », Nature Med, 2010, 16, 460-5

23 - IAS reservoir S5.1, THPDA105

24 - IAS reservoirs, S1.overview

25 - résultats non publiés de l'étude Visconti de l'ANRS

# Activation immunitaire généralisée et infection VIH

**Livia Pedrosa-Martins**
ANRS (Paris)

**A Vienne, le rôle délétère et central de l'activation immunitaire généralisée et de l'inflammation chronique au cours de l'infection par VIH a été au centre des discussions. Depuis Mexico, où cette notion fut présentée comme une hypothèse de travail, elle a été renforcée par des recherches allant du fondamental à la clinique. Empêcher que l'activation immunitaire « saine », produite dans les phases précoces de l'infection pour contrer la réplication virale, devienne chronique est l'un des facteurs invoqués par l'IAS dans ses nouvelles recommandations de traitement. Des approches nouvelles pour contrer la réplication virale et cibler directement l'activation immunitaire et l'inflammation, à travers de nouvelles molécules, commencent à voir le jour.**

Le Congrès de Vienne peut être vu comme celui qui a fait converger l'ensemble des données, obtenues par des approches très diverses au long des années, montrant que l'activation généralisée du système immunitaire lors de l'infection par le VIH a un rôle délétère et central dans la pathogenèse du sida. L'édition spéciale de *Nature Outlook* sur le VIH/sida publiée à cette occasion souligne le changement de paradigme qui signifie revoir l'activation immunitaire généralisée, décrite dès les années 1980, comme un facteur déterminant et non plus une conséquence de la maladie.

Plusieurs présentations de synthèse ont contribué à mettre cette thématique en avant à Vienne[1,2,3]. Une séance de présentations orales[4] et une discussion des communications affichées[5] sur les nouvelles données ponctuelles ont été programmées à partir des travaux soumis au comité de sélection. Le sujet a été évoqué aussi dans le cadre de présentations sur les réservoirs et lors des discussions portant sur quand et comment démarrer le traitement antiviral. Lorsque les patients ont accès au traitement, même s'il est efficace sur le contrôle de la charge virale, l'inflammation chronique est associée à plusieurs événements non sida qui sont aujourd'hui les principales causes de décès chez les individus infectés par le VIH.

**L'activation généralisée du système immunitaire lors de l'infection par le VIH a un rôle délétère et central dans la pathogenèse du sida**

Interrogé sur les perspectives d'un médecin du Nord à propos du moment auquel introduire le traitement hautement actif, Steve Deeks a estimé qu'attendre que le taux de CD4 baisse à 350 équivaut à reporter le traitement de 2 à 4 ans, ce qu'il faut resituer dans une perspective de traitement à vie, soit de 30 à 40 ans sous ART[6]. Cependant, ce délai de quelques années peut avoir des conséquences négatives irréversibles pour le système immunitaire. Il a justifié sa réponse tout en rappelant qu'elle se base sur une série de résultats de la littérature, et que les résultats de l'essai randomisé Smart sont très attendus pour guider ces décisions.

## Origines de l'activation immunitaire

Lors de l'excellent atelier « Understanding the role of immune activation and inflammation », Richard Jefferys[1] a présenté les différentes hypothèses sur l'origine de l'activation généralisée, son rapport à l'inflammation chronique et à l'immunodéficience associée à l'infection par le VIH. Ainsi, il a clairement décrit comment l'organisme répond aux pathogènes lors des primo-infections, la contribution de la réponse innée à l'activation du système immunitaire et l'induction d'une réponse spécifique qui contrôle la réplication virale mais qui ne revient pas au repos dans le cas du VIH. Les différentes hypothèses pour expliquer le maintien de cet état d'alerte ont été discutées. Un composant de l'état d'activation serait la prolifération homéostatique des cellules T CD4 pour compenser la perte des cellules infectées par le VIH lors de la primo-infection.

Sarah Rowland Jones[2] a rassemblé les

études des modèles atténués de l'infection par les lentivirus des primates SIV, VIH-1 et VIH-2 et a tiré des leçons de ses travaux sur les cohortes de personnes exposées mais non infectées par le VIH. Elle a souligné que lors des infections non pathogènes (chez les singes verts d'Afrique et les mangabeys) il n'y a pas l'activation immunitaire généralisée caractéristique des infections pathogènes. Chez les singes AGM, un plus grand nombre de cellules T reg pourrait être associé au contrôle de l'activation. Chez les personnes VIH+ asymptomatiques à long terme et les VIH contrôleurs, le niveau d'activation réduit serait associé à la préservation de certaines populations CD4, et à certains haplotypes qui font que les réponses anti-VIH soient polyfonctionnelles en termes de sécrétion de cytokines et granules lytiques car d'une plus grande avidité pour les antigènes viraux. Dans les autres cas d'infections par le VIH, pour expliquer l'état d'activation, elle privilégie l'hypothèse d'un rôle primordial des interactions entre la variabilité génétique du VIH et la réponse immunitaire montée pour le combattre, qui résulte dans la sélection de mutants d'échappement.

Ainsi des vagues successives de réponses anti virales T et B contre les nouveaux variants empêcheraient le retour à l'état de quiescence. Chez les individus ou il y a un contrôle immunologique plus efficace de la réplication virale, ou qui répondent contre des épitopes dont les mutations sont plus contraignantes pour le virus, l'apparition de mutants d'échappement et l'activation immunitaire sont atténuées, voir différées. C'est le cas de certains individus infectés par VIH-2 chez lesquels le contrôle la charge virale est associé à une réponse T anticapside de forte avidité. Sarah Rowland Jones a aussi souligné que le VIH-2 est aussi pathogène que le VIH-1, mais qu'au niveau épidémiologique, il y a un plus grand nombre de contrôleurs et d'asymptomatiques à long terme que pour le VIH-1.

## Un rapport complexe

Le rapport entre activation immunitaire et réplication virale est complexe. Il est connu de longue date que, chez les personnes infectées par le VIH, la présence de cellules CD8+ activées, identifiées par la présence des marqueurs CD38 et DR est un facteur prédictif de la progression vers la maladie, indépendamment de la charge virale et du taux des cellules CD4[7]. La dissociation entre ces paramètres se manifeste dans les modèles non pathogènes. Les individus VIH contrôleurs, capables de contrôler la réplication virale en absence de traitement pendant plus de dix ans, se caractérisent par la présence d'une population CD8+ DR+ $CD38^{low}$, et une activation immunitaire réduite. En revanche, chez les espèces simiennes comme le singe vert d'Afrique et le mangabey, infectés de façon non pathogène par SIV, la charge virale est très haute en absence de maladie et d'activation immunitaire chronique. Néanmoins, aussi bien à la conférence que dans le cadre du pré-colloque « Towards a cure », la persistance d'une réplication du VIH à bas bruit est proposée comme étant source constante d'antigènes viraux et, par conséquent, d'activation immunitaire.

Les coinfections récurrentes ou chroniques par d'autres pathogènes, fréquentes chez les personnes séropositives, peuvent aussi induire un état d'activation polyclonal délétère. Richard Koup[8] est en train d'approcher cette question chez les patients VIH coinfectés par le CMV ou atteints de tuberculose. Il a montré que les cellules CD4 spécifiques du CMV produisent CCL4 (Mip-1 beta) le ligand de CCR5 et non l'IL-2, alors que les CD4 anti tuberculose secrètent seulement de l'IL-2 et sont préférentiellement infectées par le VIH, expliquant pourquoi la réponse CD4 anti TB disparait plus rapidement.

**La persistance d'une réplication du VIH à bas bruit est proposée comme étant source constante d'activation immunitaire**

Otto Martinez-Maza[9] a étudié un mécanisme d'activation B, dû à l'incorporation de la molécule CD40L aux particules virales VIH produites par des lymphocytes CD4 activés. Il a montré que la présence de CD40L dans les particules virales permet le contact du VIH avec son ligand CD40 exprimé par les lymphocytes B. Cette interaction active les cellules B et induit la production d'une cytidine deaminase (AID) sans qu'il y ait infection des lymphocytes B. Cette enzyme est impliquée dans les translocations d'oncogènes à l'origine de certains lymphomes B. D'autres molécules produites par les cellules CD4 activées et incorporées dans les virions sans perdre leur fonctionnalité peuvent être donc impliquées dans l'activation immunitaire.

## Translocation microbienne et activation

Il est bien établi qu'une déplétion des CD4 au niveau des muqueuses a lieu lors de la primo-infection par VIH. Il a été proposé qu'elle compromet l'intégrité de la barrière muqueuse, permettant le passage des bactéries qui peuplent le tractus gastro-intestinal vers les ganglions drainant ces tissus. Cette translocation microbienne induirait par conséquent un état d'activation généralisée. A noter que chez les singes verts d'Afrique et le mangabey, une déplétion des CD4 au niveau de la muqueuse intestinale a aussi lieu lors de la primo-infection et est accompagnée d'activation immunitaire mais celle-ci revient rapidement à son niveau basal[10]. Les études sur la translocation microbienne dans ces espèces simiennes sont controversées et d'autres mécanismes sont proposés dans la littérature.

Hatano et collaborateurs[11] ont examiné le rôle de la translocation microbienne et de la réplication résiduelle dans le cadre de leur analyse de l'activation immunitaire chez un groupe de 30 patients non-répondeurs immunologiques sous HAART, définis comme ceux ayant < 350 CD4 et une charge virale < 40 pendant une année ou plus. Leur première observation a été une forte corrélation négative entre le taux de CD4 et l'activation immunitaire. Ensuite ils ont observé une corrélation inverse entre expression du marqueur d'exhaustion PD-1 dans les cellules CD8 spécifiques du VIH et les taux de CD4 et une corrélation directe entre LPS

plasmatique et taux de CD8 activés. Un examen de la réponse immunitaire au niveau du rectum chez 21 de ces patients a aussi montré une corrélation négative entre l'activation lymphocytaire et le nadir CD4. Chez ces individus traités non répondeurs immunologiques on constate une dissociation entre réplication virale et activation immunitaire.

Les auteurs ont souligné que ces nouvelles données sont en contradiction avec leurs propres travaux précédents, qui portent sur le rôle du traitement sur l'activation immunitaire dans une population non stratifiée par rapport à la réponse immunologique post-HAART. En effet s'il n'y a pas de différence significative par rapport au nombre de cellules CD8+ CD38+ DR+ entre répondeurs et non répondeurs immunologiques, chez les non répondeurs les niveaux d'activation des cellules CD4 sont supérieurs à ceux des répondeurs ($p < 0{,}0001$). Ils attirent notre attention sur le fait qu'un démarrage tardif du traitement, pourrait avoir comme conséquence l'activation immunitaire en absence de reconstitution.

Martin French[12] a présenté des données montrant que les niveaux de LPS dans le plasma sont inversement corrélés avec les titres d'anticorps de type IgG et IgA anti-LPS chez les patients non traités. La présence de ces anticorps anti LPS est corrélée directement avec le nombre de cellules B mémoire productrices d'IgM et le taux totaux d'IgA dans le sérum. Après traitement, le niveau de reconstitution immunitaire (mesuré en termes de taux de CD4 et de cellules B productrices d'IgM ou IgA) est corrélé à des taux inférieurs de LPS dans le sérum. Il propose que la production de ces anticorps contrôle le taux de LPS circulant dans le sang et soit par conséquent une composante de l'activation immunitaire.

Dans sa présentation en plénière, Fauci a rappelé que toutes les branches du système immunitaire sont en état d'activation : les cellules T, B, monocytes et NK. Il a fait état des recherches sur les sous-populations des cellules T mémoire CD4+ $\alpha4+\beta7$, qui sont celles qui migrent du sang vers l'intestin. Il a montré que, *in vitro*, ces cellules sont préférentiellement infectées par VIH. Il propose que le complexe $\alpha4+\beta7$ est plus exposé que le récepteur CD4 dans la surface de ces cellules ce qui augmenterait l'attachement du virus et expliquerait leur l'infection préférentielle. La conséquence serait le passage du VIH à l'intestin. Pourtant, dans une autre présentation, Zaunders[13] a examiné la question *in vivo* et a présenté de nouvelles données qui montrent clairement que les cellules du sang périphérique infectées de façon latente par VIH sont des CD4 mémoire $\beta7+$, qui expriment une autre intégrine ($\alpha1$) et le récepteur à l'IL-7. Or, ces cellules préférentiellement infectées *in vivo* ne transitent pas entre le sang et les intestins.

Les résultats de Zaunders sont d'autant plus intrigants car d'autres résultats sur la présence du VIH dans le tractus intestinal ont été présentés à Vienne. Yukl[14] a étudié des biopsies intestinales de 10 patients avec une charge virale plasmatique indétectable. La quantité d'ADN viral est plus élevée dans l'intestin que dans le sang, mais pas l'activité transcriptionnelle, définie par le rapport entre le taux d'ARN non épissé et le taux d'ADN. La distribution des sous-populations CD4 (naïves, mémoire, effectrices) diffère entre les différents sites, avec une baisse notoire du niveau de CD4 au niveau de l'iléum. Un très haut niveau d'activation CD4 et CD8 a été observé.

D. Asmuth[15] a étudié le rapport entre activation immunitaire au niveau intestinal et périphérique, la perte de cellules CD4 au niveau duodénal et la composition de la flore intestinale déterminé à partir de l'étude des séquences bactériennes des fèces. Il a montré que la prédominance d'entérobactéries est associée à la déplétion des cellules CD4, et à l'activation des CD8 au niveau intestinal et systémique.

## Une nouvelle stratégie de traitement ?

Pour contrer la réplication virale et l'inflammation simultanément, un antagoniste de CCR5 et CCR2 est en phase de développement. La molécule TBR-652 cible à la fois l'entrée virale via CCR5 et l'activation des monocytes, cellules dendritiques et cellules T mémoire qui expriment CCR2. Cette stratégie, qui a suscité beaucoup d'intérêt mais aussi des notes de précaution, est discutée plus en détail dans l'article de Franck Barbier (lire page 32).


1 - Jefferys R, « HIV pathogenesis update 2010 : understanding the role of immune activation and inflammation in HIV infection », MOWS01

2 - Rowland-Jones S, « Immunopathogenesis », TUSY0204

3 - Fauci A, « New concepts in HIV/AIDS pathogenesis », TUPL0101

4 - « Immune activation and inflammation », WEAA03

5 - THPDA1

6 - Deeks S, « Scientific perspective from a developing country », TUBS0102

7 - Thompson MA et al., « Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel », JAMA, 2010, 304, 321-33

8 - Koup R, « Consequence of coinfection », TUSY0205

9 - Martinez-Maza O, « CD40 ligand (CD154) incorporated into HIV virions induces activation-induced cytidine deaminase (AID) expression in human B lymphocytes », WEAA0305

10 - Jacquelin B et al., « Nonpathogenic SIV infection of African green monkeys induces a strong but rapidly controlled type I IFN response », Journal of Clinical Investigation, 2009

11 - Hatano H, « Antiretroviral-treated patients exhibiting a suboptimal CD4+ T cell response », WEAA0303

12 - French M, « Antibody and B cell responses may control circulating lipopolysaccharide in patients with HIV infection », THPDA101

13 - Zaunders J, « Most HIV DNA in PBMC is present in non-gut homing, resting memory CD4 T cells with a ß7-CD38-CD127high phenotype », THAA0102

14 - Yukl S, « CD4+ T cell reconstitution, T cell activation, and memory T cell subset composition in blood and gut of HIV- and ART-suppressed HIV+ patients : implications for HIV persistence in the gut », THAA0101

15 - Asmuth D, « Systemic immune activation and duodenal CD4+ T-cell depletion are associated with increased proportions of gut Enterobacteriales and Bacteroidales by 16S rDNA sequence analysis in HIV infected subjects », WEAA0302

# Résistances : état des lieux du Nord au Sud

**Laurence Morand-Joubert**
Service de bactériologie-virologie,
Hôpital Saint-Antoine (Paris)

**La prévalence de la résistance primaire (transmission d'un virus résistant à au moins un ARV) se situe autour de 10-15 % en Europe et jusqu'à 25 % aux Etats-Unis.**

L'impact de cette résistance primaire sur la réponse virologique à différents traitements efficaces (2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI] + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou 1 inhibiteur de protéase boosté [IP/r]) a été étudié dans un projet européen réunissant 4 cohortes européennes (Cascade, Cohere, EuroSida et Penta-Eppicc) avec 10 458 patients inclus. Les patients étaient divisés en 3 groupes (groupe 1 : sans mutation de résistance ; groupe 2 : présence d'au moins une mutation de résistance avec un traitement prescrit pleinement actif ; groupe 3 : présence d'au moins une mutation de résistance avec au moins une résistance possible à un des ARV prescrits).

Dans cette étude, la prévalence de la résistance primaire était de 9,1 % avec 62 % de sous-type B. Les patients avec un virus porteur d'au moins une mutation présentent un risque d'échec virologique dans la première année après l'initiation du traitement significativement plus élevé que les patients infectés par un virus sauvage (2,6 fois, $p < 0,0001$), alors que ce risque n'est pas différent entre les groupes 1 et 2. En stratifiant selon le type de traitement, le risque d'échec virologique est plus élevé avec la combinaison 2 INTI + 1 INNTI.

Ainsi, en l'absence de génotype disponible et en présence d'une prévalence élevée de résistance primaire, une première ligne de traitement associant 2 INTI et 1 IP/r semble recommandée[1].

## Epargner les INTI

L'intérêt de la stratégie d'épargne des INTI chez le patient naïf a été présenté dans deux études associant l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (RAL) à un inhibiteur de protéase. La première (étude Progress) compare l'association RAL/LPV/r (n = 101) à la trithérapie classique (TDF/FTC/LPV/r, n = 105). Les patients présentent à l'inclusion une charge virale (CV) médiane à 4,25 log/ml et des CD4 médian à 293/mm³. A S48, le pourcentage de patients avec une CV < 40 copies/ml est de 83,2 % et 84,8 %, respectivement. La non-infériorité de la stratégie est démontrée. Comme dans d'autres études utilisant le RAL, la décroissance initiale (S2, S4, S8 et S16) de la charge virale est significativement plus rapide dans le bras RAL par rapport au bras trithérapie. Sept patients seulement sont en échec virologique (3 dans le bras RAL et 4 dans le bras trithérapie). Au niveau des résistances sélectionnées, on note une mutation de résistance au RAL (N155H) dans le bras RAL/LPV/r et une M184V dans le bras trithérapie[2,3].

**L'intérêt de la stratégie d'épargne des INTI chez le patient naïf a été présenté dans deux études associant l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (RAL) à un inhibiteur de protéase**

La seconde (étude Spartan) compare l'association RAL/ATV (300/400 mg BID) (n = 63) à la trithérapie (TDF/FTC/ATV/r 300/100 en QD, n = 31). Les patients présentent à l'inclusion une charge virale médiane à 4,9 log/ml et des CD4 médian à 260/mm³. Comme dans l'étude précédente, on retrouve la diminution plus rapide de la charge virale avec le RAL. A S24, le pourcentage de patients avec une CV < 50 copies/ml est de 74,6 % et 63,3 %, respectivement. La survenue d'échecs virologiques est plus importante que dans l'étude précédente avec 11 échecs dans le bras RAL et 8 dans le bras trithérapie. Sur les 6 patients testés dans le bras RAL, il existe une sélection de mutations de résistance au raltégravir chez 4 d'entre eux. Aucune mutation de résistance à l'ATV n'est mise en évidence dans chacun des bras. A 48 semaines, en analyse sous traitement, le pourcentage de patients avec une CV < 50 copies/ml est de 82,2 % et 76 %, respectivement, sans sélection de nouvelle mutation de résistance au RAL. Les concentrations d'ATV dans le bras RAL

| Données à l'inclusion des deux études SwitchMRK et Spiral | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | SwitchMRK | | Spiral | |
| | RAL | IP/r | RAL | IP/r |
| taux de CD4 à l'inclusion• | 436 | 454 | 529 | 509 |
| durée antérieure du traitement ARV (ans) | 3,4 | 4,1 | 11 | 11 |
| % d'échecs virologiques antérieurs | 32 | 35 | 40 | 36 |

| Résistance à 24 semaines | ATV + RAL (n = 63) | ATV/RAL + TDF/FTC (n = 30) |
|---|---|---|
| échec virologique | 11 | 8 |
| ARN viral plasmatique > 250 000 copies/mL, à l'inclusion | 8 | 4 |
| test de résistance réalisé (CV > 400 copies/mL) | 6 | 1 |
| résistance génotypique et phénotypique au RAL | | |
| N155H | 2 | NA |
| Q148R | 1 | NA |
| Q148R + N155H + T97A | 1 | NA |
| résistance phénotypique au RAL sans résistance génotypique | 1 | NA |
| résistance à l'ATV | 0 | 0 |
| résistance au TDF/FTC | NA | 0 |

| Résistance à 48 semaines | LPV/r + RAL (n = 101) | LPV/r + TDF/FTC (n = 105) |
|---|---|---|
| ARN viral plasmatique > 300 000 copies/mL, à l'inclusion | 8 | 7 |
| test de résistance réalisé (CV > 400 copies/mL) | 4 | 3 |
| résistance génotypique au RAL | | |
| N155H | 1 | NA |
| résistance génotypique au LPV/r | 0 | 0 |
| résistance génotypique au FTC | 0 | 1 |
| résistance génotypique au TDF | 0 | 0 |

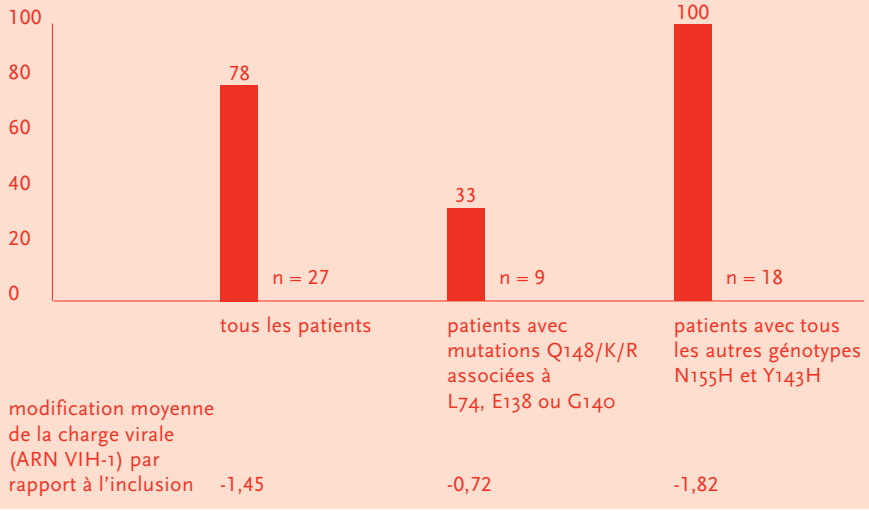
sont plus élevées que celles retrouvées dans le bras trithérapie, expliquant la survenue fréquente d'hyperbilirubinémie dans ce bras[4]. En conclusion, en termes de résistance, l'association du RAL avec le LPV/r semble préférable à celle du RAL avec l'ATV non boosté, probablement par la meilleure protection du RAL par le LPV boosté, même si dans l'étude Progress le niveau de la charge virale à l'inclusion est plus faible.

## Essais de remplacement d'IP par raltégravir

Deux études ont évalué le remplacement de l'IP par le RAL chez les patients à charge virale indétectable. L'étude espagnole Spiral compare, comme dans SwitchMRK, le switch au RAL (n = 142) avec le maintien de l'IP (n = 140). Les résultats démontrent en ITT la non infériorité du bras RAL par rapport au bras « maintien » avec un taux de succès virologique très élevé à S48 (89 % *versus* 87 %). Parmi les 10 échecs virologiques, 4 sont dans le bras RAL avec un seul génotype amplifiable, sans résistance connue au RAL (sélection des mutations M154I et V201I). Dans le bras IP/r, 4 génotypes sur 6 sont réalisés avec pour 3 d'entre eux, présence de mutations de résistance sur la RT et/ou la protéase. A la différence de SwitchMRK, qui ne conclut pas à la non infériorité avec un risque d'échecs virologiques et de résistance plus important chez les patients avec des antécédents d'échecs virologiques et de résistance aux INRT, l'étude Spiral montre un taux très faible d'échecs virologiques sous RAL sans sélection de mutation connue de résistance. Dans l'étude Spiral, les patients inclus ont une durée de traitement antirétroviral et aussi une durée d'indétectabilité (> 6 ans avant l'inclusion) plus longues que dans SwitchMRK, pouvant expliquer la différence de résultats[5].

Toujours chez les patients avec une CV indétectable sous IP, l'étude ODIS compare l'efficacité et la tolérance du remplacement de l'IP par du RAL (800 mg) en monoprise (n = 149) *versus* deux prises par jour (400 mg) (n = 73). Les patients recevant le RAL en 2 prises étaient de nouveau randomisés à S12 entre le passage à la monoprise (n = 38) et le maintien à deux prises par jour (n = 35). Les patients présentent un taux médian de CD4 à 574/mm$^3$. Le taux d'échec virologiques (CV > 50 copies/ml) à S24 est de

**% de patients avec charge virale < 400 copies/ml ou avec une décroissance ≥ 0,7 $log_{10}$ par rapport à l'inclusion**




6,4 % en une prise et de 2,9 % en deux prises (p = 0,18). Celui-ci est plus élevé chez les patients avec des antécédents d'échecs virologiques (8,7 % *vs* 4,3 %) et chez les patients ayant déjà un virus résistant aux INTI (17,7 % *vs* 8,3 %). Parmi les 13 patients en échec virologique sous RAL, 8 ont un virus devenu résistant au RAL. Même s'il n'existe pas de différence significative entre les bras, ces résultats montrent un risque d'échec plus élevé avec une seule prise de RAL et incitent à la prudence, d'autant plus si les patients ont présenté antérieurement des échecs virologiques et une résistance aux INTI[6].

## Intégrase S/GSK1349572 : l'essai Viking

Les données d'efficacité à court terme de la nouvelle intégrase S/GSK1349572 sur les virus résistants au RAL ont été présentées dans l'étude Viking[7]. Vingt-sept patients ont été inclus : 15 avec un profil de résistance au RAL comprenant la mutation Q148H/K/R associée à au moins une mutation secondaire et 15 avec d'autres profils de résistance. A l'inclusion, les patients largement prétraités (durée médiane de traitement antirétroviral de 14 ans et 17 d'ARV reçus en médiane) présentent un taux médian de CD4 à 110/mm³, une CV à 4,47 log copies/ml. Les patients recevaient pendant 11 jours l'inhibiteur d'intégrase à la place du RAL sans changer le reste du traitement puis le traitement était ensuite optimisé. A J11, sur les 27 patients étudiés, 78 % (21/27) ont une CV < 400 copies/ml ou une diminution de > 0,7 log. Seulement un tiers des patients avec le profil Q148 + autres mutations présentent une réponse virologique, alors que la totalité des patients avec l'autre profil (N155H ou Y143) répondent. Il existe une très forte corrélation entre le niveau de la résistance phénotypique au GSK1349572 à l'inclusion et la réponse à J11 (r = 0,79 ; p < 0,001). Ces données confirment la résistance croisée de cet inhibiteur sur le profil Q148. Le maintien de la réponse virologique avec les autres profils de résistance reste cependant à démontrer sur un plus long suivi.

Les mutations sélectionnées chez 2 patients sous cet inhibiteur d'intégrase sont les suivantes : L74I/M, E138A, E138K [8]. Son activité sur l'ensemble des sous-types du groupe M et sur le groupe O est confirmée *in vitro* [9].

## Du Nord au Sud

Zolopa a comparé l'évolution de la résistance du VIH aux ARV entre les pays du nord et les pays du sud[10]. Dans les pays du nord, on assiste à une diminution de l'incidence de la résistance, passant de 1,73 en 1997 à 0,13 pour 100 personnes années mises sous traitement en 2008, en association à l'augmentation de l'efficacité thérapeutique (87 % d'indétectabilité en 2008. En revanche, dans les pays à ressources limitées, cette résistance augmente notamment quand il n'y a pas ou peu de mesures de la charge virale permettant d'identifier l'échec virologique précoce. Dans un article publié en 2009 dans AIDS[11], on rapportait au Malawi un taux de résistance très élevé chez les patients en échec virologique après une première ligne de traitement : 93 % de résistance aux INNTI, 81 % de résistance au 3TC et 56 % de mutations aux analogues de la thymidine (TAMs). De ce fait, l'accès à une seconde ligne de traitement est devenu primordial à condition qu'elle soit efficace, en d'autres termes qu'elle soit adaptée en fonction du profil de résistance acquis. Même avec des options thérapeutiques limitées, une étude montre que la seconde ligne adaptée en fonction du génotype aboutit à une bonne réponse immuno-virologique[12].

**Dans les pays à ressources limitées, la résistance augmente notamment quand il n'y a pas ou peu de mesures de la charge virale**

Au sein des cohortes MSF, sur 67 601 patients traités et suivis dans 28 sites africains et asiatiques pendant 23 mois en médiane, le taux d'échec thérapeutique après une première ligne de traitement est de 18,4 %, après 12,4 mois en médiane. Seulement 27 % de ces patients en échec accèdent à une seconde ligne dans un délai médian de 5,8 mois [3,2-8,8]. De façon surprenante, ce taux d'échec est plus important en zone urbaine qu'en zone rurale avec un délai équivalent de passage à la seconde ligne[13].

## Quid des secondes lignes ?

Plusieurs communications ont porté sur le niveau de résistance après une seconde ligne de traitement. Au Nigeria, dans le programme mené par le Pepfar (2e ligne la plus fréquente : AZT/3TC/TDF/LPV/r), sur 29 patients identifiés en échec virologique, 50 % d'entre eux présentent une résistance au LPV/r (9 avec une résistance certaine et 5 avec une résistance possible). La médiane d'exposition au

LPV/r est de 20 mois et l'adhérence rapportée est excellente. Parmi les 9 patients avec une résistance certaine au LPV/r, 6 patients présentent une diminution de la sensibilité au DRV compromettant les options futures[14].

Au Mali, à Bamako, après une première ligne (d4T/3TC/NVP le plus fréquemment), les patients reçoivent le LPV/r associé à ABC/ddI ou TDF/3TC. Les mutations les plus fréquemment retrouvées après la seconde ligne sont les mutations M184V, T215F/Y/S/N et K103N/S, Y181C sur la transcriptase inverse et les mutations M46I, I54V, V82A/F/T sur la protéase ; 7 % des patients présentent une résistance possible à l'ETR ; 15 % des patients présentent un virus porteur de la L76V conférant une baisse de la sensibilité au DRV ; 40 % ont une résistance à au moins 2 classes d'ARV et 20 % à au moins 3 classes. Cette étude montre que l'adaptation thérapeutique après une seconde ligne de traitement est difficile en l'absence de tests génotypiques de résistance. D'autre part, quelques patients n'ont plus d'option thérapeutique dans l'arsenal disponible actuellement au Mali[15].

A Mexico, la surveillance de la résistance chez les patients en échec virologique à au moins 2 lignes de traitement montre une résistance de 74,7 % à au moins un antirétroviral. Les mutations de résistance aux INNTI les plus fréquentes sont les mutations K103N, Y181C, G190A conférant une résistance croisée à l'ETR de 9,6 %. Pour les inhibiteurs de protéase, ce sont les mutations L90M, I54V, M46I, I84V et V82A le plus souvent présentes avec une résistance au DRV à 5,7 % et au TPV à 23,8 %. Fait marquant, l'augmentation de la résistance à ces deux inhibiteurs de protéase est significative entre 2007 et 2009[16].

Toutes ces données incitent bien évidemment à l'identification précoce des échecs virologiques et au changement rapide des traitements avec des combinaisons efficaces : leçon déjà bien connue dans les pays du Nord. Mais en l'absence pour le moment d'un suivi virologique répété et de génotypes de résistance à l'échec, l'incidence de la résistance pourra diminuer avec une meilleure tolérance des ARV disponibles et par le choix préférentiel d'ARV à barrière génétique élevée.


1 - Witkopp L et al., « Impact of transmitted drug resistance (TDR) on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy (cART) - EuroCoord-CHAIN joint », THLBB108

2 - Reynes J et al., « Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar antiviral efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects », MOAB0101

3 - Lawal A et al., « Incidence of emtricitabine, tenofovir, raltegravir, and lopinavir resistance following twice-daily (BID) lopinavir/ritonavir (LPV/r) in combination with once-daily (QD) emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) or twice daily raltegravir (RAL) in antiretroviral-naïve, HIV-1 infected subjects : 48-week results of a 96- week randomized trial (study M10-336) », TUPE0121

4 - Kozal MJ et al., « The SPARTAN study : a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTIand RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects », THLBB204

5 - Martinez E et al., « Simplification of antiretroviral therapy by switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir in virologically suppressed HIV-1-infected patients (SPIRAL) : a randomised open-label trial », MOAB0103

6 - Vispo E et al., « Simplification from protease inhibitors to once or twice daily raltegravir : the ODIS trial », MOAB0102

7 - Eron J et al., « Activity of a next generation integrase inhibitor (INI), S/GSK1349572, in subjects with HIV exhibiting raltegravir resistance : initial results of VIKING study (ING112961) », MOAB0105

8 - Clotet B et al., « HIV integrase genotypic and phenotypic changes between Day1 and Day11 in subjects with raltegravir (RAL) resistant HIV treated with S/GSK1349572 : results of Viking study (ING112961) », TUPE0130

9 - Underwood M et al., « Activity of the next generation integrase inhibitor S/GSK1349572 and two first generation inhibitors across a broad panel of HIV subtype isolates in PBMCs and MDMs », MOPE0032

10 - WESY0504

11 - Hosseinipour MC et al., « The public health approach to identify antiretroviral therapy failure : high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy », AIDS, 2009, 23, 9, 1127-34

12 - Win MM et al., « Virological and immunological outcomes of the second-line regimen of antiretroviral therapy among HIV-infected patients in a resource-limited setting », THPE0139

13 - Pujades-Rodriguez M et al., « Failure on first line therapy and inequalities in switching to second line in adults treated in urban and rural ART programs : multicentric analysis in 28 MSF-supported African and Asian sites », THPE0126

14 - Rawizza H et al., « Drug resistance after second-line antiretroviral failure in a large ART cohort in Nigeria », TUPE0131

15 - Maiga AI et al., « Virologic failure to second line antiretroviral treatment and profile of resistance mutations among patients infected with HIV-1 subtype non-B in Bamako », TUPE0127

16 - Vidal-Laurencio E et al., « Genotypic resistance to darunavir, tipranavir and etravirine in patients with failure to two or more ARV combinations in Mexico », TUPE0132

# Transmission de virus résistants : la recherche progresse… à petit pas

**Hugues Fischer**
Act Up-Paris (Paris)

**L'atelier sur la transmission du VIH était organisé pour la cinquième fois en marge de la conférence, les 15 et 16 juillet[1]. Il n'est pas rare de retrouver les participants de l'atelier sur les mêmes thèmes dans les sessions de la grande conférence qui suit. Bon nombre de grandes questions soulevées dans les éditions précédentes sont actuellement plutôt en attente de résultats de recherches en cours, comme l'usage des traitements en prévention de la transmission. D'autres thématiques, comme la transmission de virus résistants, progressent à plus petits pas mais plus régulièrement.**

Le premier instant de la transmission du VIH ressemble un peu au *big bang*. Personne ne l'a vu mais tout le monde s'acharne à comprendre ce qui s'y est passé. Comme il n'est pas observable, les méthodes d'investigation pour l'étudier sont surtout faites de statistiques et de modélisations. Actuellement, les meilleurs spécialistes peinent encore à décrire cet instant essentiel de manière exhaustive. Dans ce contexte, la transmission de virus résistants apparaît comme un cas particulier, mais pas vraiment singulier. Cependant, toute l'importance d'étudier cet aspect de l'épidémie réside dans le fait qu'être porteur de virus résistants limite le champ thérapeutique. Les principales questions que se posent les spécialistes sont de savoir quelles sont les caractéristiques épidémiologiques de la transmission de virus résistants (prévalence, incidence), quel impact peuvent avoir les mutations sur la transmission de ces virus, et quelle est l'évolution de la maladie chez les personnes qui en sont porteuses.

**Au fur et à mesure du développement des techniques d'investigation, on s'aperçoit de la très grande variété des populations virales**

## On sous-estime le nombre de transmissions de virus résistants

Au fur et à mesure du développement des techniques d'investigation sur la charge virale et l'analyse fine des génomes viraux, on s'aperçoit de la très grande variété des populations virales dont les séropositifs peuvent être porteurs à un moment donné. Résultat d'une adaptation à l'hôte, de réactions aux défenses immunitaires puis soumis à la pression de sélection d'antirétroviraux, la variété de ces populations n'est pas stable. A tout instant, un génome particulier, mieux adapté à son environnement et à la population virale qui le porte, a tendance à dominer les autres. C'est cette souche virale dominante qui émerge des analyses habituellement pratiquées. Tous les spécialistes situent la moyenne de transmission de virus résistants autour de 10 % des nouvelles contaminations dans les pays occidentaux. Mais en utilisant une technique d'analyse plus sensible, on peut retrouver jusqu'à 20 % de virus mutés résistants supplémentaires dans des populations virales minoritaires non détectées par les tests de routine[2,3].

En effet, en l'absence de pression médicamenteuse, la population résistante initialement transmise régresse au profit de souches plus vigoureuses acquises par les mutations hasardeuses du virus au cours de ses cycles de réplication et finissent par masquer sa présence. Aussi, grâce à des recherches plus sensibles, il est possible de détecter les virus mutés initiaux plus longtemps qu'avec les tests de routine. La technique employée ici consiste non pas à amplifier et à analyser des parties entières de génome, ce qui constitue la technique de routine, mais à détecter la présence de motifs spécifiques correspondant aux mutations recherchées déjà connues.

## Certaines mutations pourraient avoir un impact sur la transmission

La recherche de la réponse ultime – quel est le virus transmis ? – progresse peu à peu. S'il est devenu assez consensuel de considérer que le nombre de virus transmis par relations sexuelles est faible, cer-

tains allant jusqu'à parler de virus unique, il reste difficile de savoir ce qui fait un bon candidat.

La transmission de virus résistants alimente de façon intéressante et constructive cette discussion. En effet, comment un virus de moindre vigueur ou de moindre capacité réplicative pourrait-il être transmis si c'étaient là des caractéristiques typiques de la transmission ? Probablement parce qu'il s'agit de la souche largement dominante dans les sécrétions de la personne qui transmet. Mais les mutations affectent-elles la capacité du virus à infecter un nouvel individu ?

Plusieurs éléments de réponse ont été donnés au cours de l'atelier. Bien que la vigueur des virus ne semble pas être un critère de sélection de transmission, les mutations qui confèrent une réduction de sa vigueur sont moins souvent retrouvées dans les virus transmis à l'intérieur de groupes de transmission[2]. Les mutations transmises qui sont détectées ne constituent pas la partie émergée d'un iceberg de mutations beaucoup plus complexes.

Une analyse détaillée (454 motifs recherchés) des mutations portées par les virus résistants transmis dans un groupe de dix personnes infectées par des virus résistants n'a pas retrouvé de schémas de mutations différents ou plus complexes que ceux qui émergent des analyses de routine[4]. Dans la transmission mère-enfant, les profils de résistance transmis aux nouveaux-nés sont principalement ceux conférant une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques alors que les mères sont également porteuses de virus résistants aux analogues nucléosidiques[5]. Ces résultats ne constituent bien entendu que quelques pièces du puzzle, mais ils illustrent bien l'approche progressive de la question.

## On retrouve les virus mutés dans des groupes de transmission conservant les mutations sans pression médicamenteuse

La forte capacité de mutation du VIH a déjà permis d'isoler des groupes de personnes dont les virus sont suffisamment apparentés pour permettre de les considérer comme issus du même donneur. C'est particulièrement le cas lorsque les transmissions sont fréquentes, ce qui se produit lorsque l'incidence est forte ou bien que le pouvoir contaminant est élevé, durant la primo-infection notamment.

Plusieurs équipes ont pu montrer que ce phénomène de groupes de transmission (*clusters*) existe aussi avec les virus résistants transmis et présente certaines caractéristiques spécifiques. Ainsi, l'émergence de tels groupes est quasiment inexistante parmi les personnes infectées par rapports hétérosexuels tandis qu'ils sont fréquents pour les séropositifs HSH[2]. De plus, les personnes regroupées dans de petits groupes de transmission (2,4 +/-0,8 infections primaires par groupe sur 10,9 mois +/- 0,1) ont déclaré une plus grande fréquence de rapports anaux non protégés que les autres groupes (54 % *vs* 16 %) et les participants des grands *clusters* (9,9 +/- 1,2 infections primaires par groupe sur 18,8 mois +/- 1,3) ont eu des contacts à plus haut risque (plus de 10 partenaires dans les trois mois précédant le diagnostic) que les autres groupes (39 % *vs* 13 %).

Dans ces groupes constitués de personnes infectées récemment, les mutations ont été conservées et retransmises. On y observe tout de même des évolutions dues à la réversion aléatoire de mutations au cours du temps. Ces résultats sont comparables aux études danoises[6] montrant notamment elles aussi que l'essentiel de la transmission de virus résistants du pays se retrouve dans des groupes de transmission de personnes infectées par relations homosexuelles.

## Quelle implication clinique de la transmission de virus résistant ?

La création de cette diversité virale supplémentaire sous la pression de sélection des traitements antirétroviraux semble donc ne pas modifier substantiellement les données de la transmission, et les virus mutés semblent soumis aux mêmes pressions que les autres. Il reste à savoir si le devenir clinique des personnes infectées par ces virus résistants est différent.

Les observations recueillies au cours des études présentées lors de l'atelier ne montrent pas de différence[2,4,6], que ce soit en matière d'évolution de charge virale et de compte de CD4 ou de morbidité/mortalité. Pour ce qui est de la réussite thérapeutique, hormis la nécessité de choisir un traitement en tenant compte du profil de résistance transmise, la réussite est similaire aux personnes infectées par un virus non résistant.

**Une contamination par un virus résistant équivaut à un handicap thérapeutique**

Mais cette exception est bien la question essentielle. La diversité des antirétroviraux disponibles aujourd'hui est ce qui permet d'adapter les premières lignes de traitement à chacun afin d'obtenir la plus grande durée d'efficacité possible dans les meilleures conditions. Une contamination par un virus résistant équivaut à un handicap thérapeutique : moins d'options possibles, moins de marges de manœuvre, moins de lignes possibles.

En fin de compte, n'est-ce pas cela qui constitue l'implication essentielle de la transmission de virus résistants ?

1 - Plus d'informations sur l'atelier : www.virology-education.com

2 - Wainberg M et al., « HIV-1 drug resistance mutations can be transmitted within clusters and do not impact on viral transmission », abstract 9

3 - Nishisawa M et al., « Sensitive testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan », abstract 15

4 - Pingen M et al., « Single transmitted drug resistance mutations may not function as indicator of transmission of more extensive resistance profiles anymore », abstract 13

5 - Castillo J et al., « Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance in recently HIV infected individuals and newborns from Panama », abstract 14

6 - Audelin A et al., « The prognosis of infection with transmitted drug resistance in Denmark 2001-2008 » abstract 12

# Anti-CCR5, anti-CCR2 : un espoir pour les séropositifs

**Franck Barbier**
Aides (Paris)

**Quelle place pourraient avoir les anti-CCR-5 anti-CCR-2 dans la prise en charge thérapeutique des malades ? Si le TBR-652 n'a pas été retenu dans les *Highlights* de la Conférence de Vienne par *Clinical Care Options*, le partenaire officiel de l'International AIDS Society (IAS) en charge de les proposer, c'est peut-être parce que cette molécule est encore à un stade précoce de développement (phase IIa).**

Elle court le risque, comme c'est parfois le cas, de ne pas remplir les espoirs qu'on peut mettre en elle ou de présenter des effets indésirables tels que l'équilibre bénéfices/risques lui serait fatal. Pourtant, son mode d'action est particulièrement novateur et intéressant, notamment pour tous les séropositifs, essentiellement au Nord, censés « aller bien » et qui, tout à coup, nous quittent brutalement, qui par un cancer, qui par une crise cardiaque. Au-delà du développement d'une énième molécule anti-VIH, cette voie nouvelle nous interpelle sur les enjeux futurs de la maladie à VIH, sa dynamique et sa pathogenèse. Le TBR-652 cible à la fois le co-récepteur CCR5, déjà connu, mais aussi le récepteur CCR2. Le CCR2, c'est là son originalité, joue un rôle dans les phénomènes inflammatoires, et c'est ce qui nous semble devoir mériter plus qu'un regard distrait ou blasé, face au développement, certes très préliminaire, d'une nouvelle molécule. Et surtout peut-être d'une nouvelle piste anti-VIH.

**La quasi totalité des molécules destinées à contrer l'évolution de la maladie adoptent un mécanisme d'action très proche**

## Une maladie complexe, des agents très semblables

Malgré la relative abondance de molécules antirétrovirales dont nous disposons aujourd'hui dans les pays du Nord – une trentaine environ – et malgré la diversification des stratégies et des combinaisons pour une meilleure adaptation et une individualisation aux spécificités des personnes séropositives de leurs besoins (fragilités du terrain personnel, résistances et histoire thérapeutique), la quasi totalité des molécules destinées à contrer l'évolution de la maladie à VIH adoptent un mécanisme d'action très proche. C'est en ciblant une étape de la réplication du VIH par interférence avec une partie très limitée du matériel viral (en tout, trois enzymes et une protéine de surface du virus, la gp 41) que toutes les molécules autorisées actuellement agissent, sauf une, un anti-CCR5.

L'action directe des médicaments anti-VIH n'est pas qu'antirétrovirale au sens strict : on a pu ainsi montrer que le nombre de CD4/mm$^3$ augmente plus ou moins selon les médicaments utilisés. Nous connaissons ainsi des séropositifs qui n'en revenaient pas du gain de CD4 obtenu depuis des années avec un passage à une combinaison contenant le raltégravir (Isentress®). Pourtant ces conséquences, peut-être pas fortuites dans la mesure où le taux d'augmentation des CD4 est un critère non négligeable dans le développement des molécules en développement, ne sont pas maîtrisées a priori, et c'est le critère premier demandé aux médicaments, l'action efficace sur la réplication virale, qui conduit le développement, et aussi principalement le choix des prescriptions.

## L'action sur des fonctions immunitaires humaines, une voie plus complète pour lutter contre la maladie à VIH ?

Récemment, le développement de nouvelles molécules dites anti-CCR5, après que deux d'entre elles ont déçu dans leur développement pourtant avancé, a permis la mise sur le marché du maraviroc (Celsentri®). La famille des anti-CCR5 ne cible pas le virus en tant que tel, mais a pour effet de « bloquer » un récepteur humain, le CCR5, situé à la surface des lymphocytes T4. Sans pouvoir s'accro-

cher aux récepteurs que sont le CCR5 et le CD4, le VIH ne peut plus pénétrer à l'intérieur de la cellule. Et il ne peut donc pas se répliquer à l'intérieur de celle-ci. C'est, sommairement, le mode d'action qui permet, pour le maraviroc, combiné à d'autres antirétroviraux, de faire baisser la charge virale jusqu'à l'indétectabilité souhaitée. Ceci, afin de permettre aux lymphocytes T4 de remonter et au système immunitaire de se renforcer, à défaut de se reconstituer totalement à l'image de son état avant l'infection. Et ceci n'aura lieu, dans le cas d'une utilisation du maraviroc, qu'à condition que le tropisme du virus ne soit pas aussi sensible à un « cousin » du CCR5, le récepteur CXCR4, qu'il peut utiliser également comme co-récepteur de fixation en lieu et place du CCR5, si ces récepteurs R4 sont présents chez la personne considérée. C'est pourquoi un test génétique est réalisé avant toute introduction des médicaments de cette classe d'anti-CCR5, afin de vérifier qu'ils ont une chance d'être efficaces.

Outre ces limites, la dégringolade de deux des concurrents potentiels du maraviroc, l'aplaviroc, retiré, et le vicriviroc, se cherchant une place, a pu laisser méfiant sur cette famille d'antirétroviraux.

Lors du séminaire de pré-conférence sur les réservoirs du VIH, présidé par Françoise Barré-Sinoussi, les espoirs de voir une action franche de l'anti-CCR5 maraviroc sur les réservoirs de cellules T latentes par intensification ont été quelque peu déçus[1]. Le réservoir du VIH a semblé diminuer chez certaines personnes, et il y aurait donc une action potentiellement intéressante dans certains cas, mais pour autant, l'intensification n'est pas la voie suffisante pour l'éradication du VIH.

Avec le CCR2, tout comme avec les recherches d'inhibition sur les CCR5, les CXCR4 ou les CD4, toucher à une fonction immunitaire humaine doit inciter à de multiples précautions, au regard de l'utilité de leurs fonctions.

## Un besoin d'agents plus diversifiés et complémentaires

En France, 83 %[2] des personnes traitées depuis six mois au moins ont une charge virale indétectable (< 50 cp/ml) ; le sida et les maladies opportunistes classantes ont régressé depuis des années, les complications et la diversification des morbidités, elles, augmentent, avec les problèmes cardio-vasculaires ou les cancers dits « non classants ». Il faudrait d'ailleurs revoir cette classification de « cancers classants » et « non classants », car la détermination ne peut plus se faire selon le critère du « sida », mais bien au regard de tous les effets induits par le VIH (« *HIV related* »), la maladie à VIH. Ceci est un autre débat… mais il n'est pas indifférent de citer les cancers et les problèmes cardio-vasculaires au regard de l'inflammation, dont elle peut faire le lit, parmi d'autres facteurs. On pourrait aussi citer les problèmes neuro-cognitifs. Par ailleurs, les effets d'une inflammation persistante se réalisent aussi avec les années qui passent. L'allongement de la vie avec le VIH et le vieillissement permettent aujourd'hui à ces effets de se manifester, de devenir symptomatiques ou facteur aggravant de morbidités. Ainsi, à regarder les causes de décès chez les personnes initiant un traitement en Europe et en Amérique du Nord de 1996 à 2006, 35 % de ces décès peuvent être liés potentiellement à une inflammation persistante[3], selon la présentation de David E. Martin. Il est important de noter qu'il faut y compter les maladies hépatiques.

**Au fur et à mesure du développement des techniques d'investigation, on s'aperçoit de la très grande variété des populations virales**

Lors du séminaire de pré-conférence sur les réservoirs du VIH, on a pu souligner que les marqueurs inflammatoires sont plus élevés chez les séropositifs traités que chez les séronégatifs. Et 80 % des personnes traitées ont une virémie persistante : même si elle est indétectable avec les tests de routine clinique, elle est positivement reconnue par les tests « single copy assay », qui comptent les copies jusqu'à une pour 5 ml de plasma.

## L'action anti-CCR2 du TBR-652

Le CCR2 est un récepteur à chémokine, une protéine ligand appelée MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) également connue sous l'acronyme CCL2. Il se trouve à la surface des cellules T mémoire, des cellules dendritiques ou des monocytes. Si le CCR2 n'a pas encore révélé tout son rôle, il a déjà été étudié dans le syndrome métabolique, l'insulinorésistance ou l'athérosclérose, sans montrer de préoccupation majeure de sécurité.

Voyons maintenant les résultats obtenus avec l'utilisation du TBR-652 et présentés à Vienne[4]. Quelques caractéristiques du produit sont : sa demi-vie de 35-40 heures, une possibilité de prise orale journalière unique, sans interaction avec le cytochrome, et potentiellement additif à synergique avec les autres antirétroviraux *in vitro*.

L'essai TBR-652-2-201 était randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. Il s'agissait d'une petite étude en escalade de doses sur dix jours en monothérapie de TBR-652, chez 54 personnes séropositives à plus de 250 CD4/mm$^3$ (et de fait la moyenne s'établissait entre 400 et 500 CD4/mm$^3$), avec une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml. Comme bien souvent dans les essais, l'écrasante majorité des patients (90 %) étaient des hommes, ne reflétant pas la population amenée à prendre les médicaments dans la vie réelle, une fois ceux-ci autorisés. Le produit a montré une activité antivirale, par inhibition du CCR5, avec un nadir de réponse antivirale médiane s'établissant à -1,8 log cp/ml (à J 15). Entre J1 et J10, l'augmentation des concentrations de MCP-1 a montré l'inhibition du CCR2 et l'activité anti-inflammatoire a pu être mise en évidence par la baisse des concentrations de hsCRP, même si des biais de moyenne sont à envisager. Les niveaux d'IL-6 étaient systématiquement inférieurs au seuil de détection à *baseline* et n'ont donc rien pu montrer par la suite. Il est dommage de s'être privé des conclusions de ce marqueur en retenant ce seuil de 5 pg/ml.

Aucun effet indésirable sévère n'a été observé, et les autres sont généralement de type maux de tête, douleurs gastro-

intestinales ou fatigue. Si l'effet sur le MCP-1 est dose dépendant, la plus forte dose de TBR-652, véritablement effectrice sur MCP-1, est aussi celle qui présente le plus d'effets indésirables. Cela reste difficile à interpréter compte tenu du faible effectif considéré. Le laboratoire Tobira engagera une étude de phase IIb au début de 2011 qui devrait inclure plus de marqueurs d'inflammation et des marqueurs plus "parlants", notamment avec des seuils de détection utilisables. Des biomarqueurs de risque cardio-vasculaire, d'activation et d'apoptose sont prévus. Les inquiétudes quant au blocage de cette fonction immunitaire face à des infections, dans la mesure où l'inflammation a un rôle utile, restent présentes pour nous. Cela devra être scrupuleusement surveillé, particulièrement dans la situation de personnes au système immunitaire affaibli. Si le laboratoire Tobira affirme qu'il n'a été jusque-là détecté aucun effet adverse de ce type, il reconnaît que le risque est réel.

Au final, comme l'histoire de la recherche en médicaments l'a amplement montré, ce produit qui ouvre une nouvelle voie pour lutter plus complètement contre la maladie à VIH, ne sera peut-être pas celui finalement utilisé. Bien des questions d'efficacité et de sécurité se posent encore. Cependant, la nouveauté qu'il représente signe le tournant qu'il faut désormais prendre pour mieux lutter contre la maladie à VIH. Si l'objectif d'un virus indétectable est en passe d'être globalement atteint, en maintenant l'effort aussi dans une logique préventive, si un défi d'aujourd'hui est la remontée des T4 au dessus de 500/mm$^3$, celui de demain pourrait bien être celui de cofacteurs de la maladie que sont les réservoirs, l'hyper-activation ou l'inflammation. Ce sont ces enjeux qui doivent dès maintenant retenir une attention forte de la recherche.


1 - Diaz L et al., « Effect of 24-weeks intensification with a CCR5-antagonist on the decay of the HIV-1 latent reservoir », TUPE0015 (S5.2)

2 - FHDH, ANRS CO 04, 2008

3 - « Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration », Clin Infect Dis, 2010, 50, 1387-6

4 - Martin DE et al., « TBR-652, a Potent Dual CCR5/CCR2 Antagonist in Phase 2 Development forTreatment of HIV Infection », MOAB0104


**Inscrivez-vous sur vih.org et commentez directement les articles publiés dans ce numéro**

**Ecrivez à transcriptases@vih.org pour partager avec la rédaction vos actualités liées au sida ou aux hépatites**

# Thérapeutique

36 **Première ligne antirétrovirale : nouvelles combinaisons et nouvelles molécules à la loupe**
Jacques Reynes

38 **Papillomavirus, VIH et cancer du canal anal : quels enjeux en 2010 ?**
Christophe Picketty

40 **Tuberculose : la bonne nouvelle de l'essai Camelia**
Christophe Martet

41 **La coinfection VIH/VHC : prise en charge et accès au traitement**
Isabel Lefevre

44 **Rapport Yeni 2010 : le traitement comme prévention s'impose**
France Lert, Gilles Pialoux

# Première ligne antirétrovirale : nouvelles combinaisons et nouvelles molécules à la loupe

**Jacques Reynes**
Département des maladies infectieuses et tropicales et UMR 145, CHU Gui de Cauliac (Montpellier)

**La conférence de Vienne a été riche en présentation de résultats d'essais randomisés évaluant, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de nouvelles combinaisons sans inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse (INTI) ou des nouvelles molécules. Ces nouvelles données globalement positives ouvrent de nouvelles possibilités en premier traitement mais aussi potentiellement en « switch » d'une première ligne.**

## Trois bithérapies avec inhibiteur de protéase et sans INTI

L'objectif principal de ces associations est d'éviter la toxicité à long terme des INTI. Les principales données sont présentées dans le tableau 1.

**Essai Progress : lopinavir/r + raltégravir**[1]

Nous avons présenté les résultats à 48 semaines (analyse du critère principal) de cet essai mené pendant 96 semaines avec comme bras de comparaison la trithérapie LPV/r + TDF/FTC. La non infériorité virologique de la bithérapie LPV/r + RAL est démontrée : 83,2 % de patients avec une CV inférieure à 40 copies/ml *vs* 84,8 % dans le bras trithérapie (analyse en ITT-TLOVR, délai jusqu'à perte de réponse virologique ; différence : –1,6 % ; IC 95 % : –12 % à 8,8 %).

La CV initiale était en moyenne de 4,25 log10c/ml. La baisse de la CV a été plus rapide dans le bras bithérapie ; cette différence significative est retrouvée à S2, S4, S8 et S16. Le plus frappant dans les résultats de cette étude est le très faible nombre de mutations de résistance détectées. A S 48, aucune émergence de mutation de résistance au LPV/r n'a été constatée et des mutations de résistance ont été sélectionnées chez seulement 2 patients (l'un dans le bras LPV/r + RAL – N155H mutation de résistance au RAL et l'autre dans le bras LPV/r + TDF/FTC – M184V mutation de résistance au TFC).

Les effets liés au traitement de grade modéré à sévère étaient comparables entre les deux bras (7,9 % de diarrhées dans le bras bithérapie *vs* 13,3 % dans le bras trithérapie ; p > 0,100). Il a été observé une augmentation significativement plus importante du cholestérol total (p = 0,008), des triglycérides (p = 0,044) et du HDL-cholestérol (p = 0,015) dans le bras bithérapie mais les ratios cholestérol total/HDL-cholestérol et du LDL-c/HDL-c sont demeurés inchangés. On peut également signaler une différence significative sur les élévations des CPK (> 4 x VLN, transitoires et n'ayant pas nécessité l'arrêt de l'administration du traitement) : 12,9 % dans le bras bithérapie *vs* 3,8 % dans le bras trithérapie (p = 0,023). Au total, cette stratégie associant un IP/r à un inhibiteur de l'intégrase s'avère être une alternative possible chez les patients naïfs (baisse rapide de la CV, efficacité comparable à S 48 à celle d'une trithérapie classique) et le LPV/r apparaît être un partenaire « solide » du RAL, antirétroviral à faible barrière génétique. On attend désormais les résultats à plus long terme (96 semaines).

**Essai Spartan : atazanavir + raltégravir**[2]

Dans cette étude pilote, le schéma d'administration de l'atazanavir (ATV) était différent selon les bras puisque en association avec le raltégravir, il était donné à 300 mg deux fois par jour sans ritonavir. Alors que les pourcentages d'indétectabilité à S24 étaient voisins de ceux d'autres associations, le bras atazanavir + raltégravir était marqué par un pourcentage élevé d'hyperbilirubinémie de grade 4 (13 sur 63 soit 20,6 %) et l'émergence de mutations de résistance au raltégravir (4 résistances génotypiques et phénotypiques documentées). On peut aussi noter que si 11 patients sur 63 du bras ATV + RAL avaient une CV > 50 copies/ml à S24, 8 d'entre eux avaient une CV initiale supérieure à 250 000 copies/ml.

**Essai Pfizer A4401078 : atazanavir/r + maraviroc**[3]

Les résultats de cette étude pilote suggèrent qu'une bithérapie associant atazanavir boosté et maraviroc dosé à 150 mg QD a une efficacité similaire à une trithérapie classique et une bonne tolérance. La proportion de patients avec une CV < 50 c/ml à S24 avec cette association était similaire que la CV initiale soit inférieure ou supérieure à 100 000 copies/ml (respectivement 35/44 soit 80 % et 13/16 soit 81 %). Une étude plus large pour démontrer la non infériorité est programmée.

**Tableau 1. Essais de bithérapie, sans INTI, en 1re ligne**

| | Essai PROGRESS [1] | | Essai SPARTAN [2] | | Essai A4001078 [3] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| type essai | randomisé (1:1), ouvert, 96 sem., non infériorité | | randomisé (2:1), 96 sem., pilote | | randomisé (1:1), ouvert, 48 sem. (extension 96), pilote | |
| bras de randomisation (nb de patients/bras) | RAL bid + LPV/r bid (n = 101) | TDF/FTC qd + LPV/r bid (n = 105) | RAL bid + ATV300 bid (n = 63) | TDF/FTC qd + ATV300/r qd (n = 31) | MVC150 qd + ATV/r qd (n = 60) | TDF/FTC qd + ATV/r qd (n = 61) |
| critères d'inclusion | CV ≥ 1 000 c/ml | | CV ≥ 5 000 c/ml | | R5, CV ≥ 1 000 c/ml, CD4 ≥ 100 | |
| CV initiale (moyenne) | 4,25 log10 c/ml | | 4,9 log10 c/ml | | 4,7 log10 c/ml | |
| CD4/mm³ à l'inclusion | 289 (moyenne) | 298 | 256 (moyenne) | 261 | 344 (médiane) | 358 |
| critère principal | CV < 40 c/ml à S48 (ITT TLOVR) (borne 12 %) | | CV < 50 c/ml à S24 | | CV < 50 c/ml à S48 | |
| **résultats Vienne** | **S48 (critère principal)** | | **S24 (critère principal) et S48** | | **S24 (analyse intermédiaire)** | |
| CV | < 40 (ITT) : 83,2 % *vs* 84,8 % (–1,6 %, IC95 = –12 à 8,8 %) | | < 50 S24 NC = F : 75 % *vs* 63 %<br>< 50 S24 NC = M : 81 % *vs* 70 %<br>< 50 S24 OT : 79 % *vs* 76 %<br>< 50 S48 OT : 82 % *vs* 76 % | | < 50 (ITT) : 80 % | 89 % |
| gain en CD4/mm³ | + 215 | + 245 | S24-48 : +166-235 | + 127-197 | + 195 | + 173 |
| arrêts pour EI | 1 (diarrhée) | 1 (diarrhée) | S24 : 4 (2 ictères) | 0 | 2 (1 ictère) | 0 |
| R documentée | 1 (155H) | 1 (184V) | S24 : 4 RAL | 0 | 0 | 0 |

*1. Reynes J et al. MOAB0101, 2. Kozal M J et al. THLBB204, 3. Mills A et al. THLBB203*

## Rilpivirine (TMC278) et anti-intégrase S/GSK1349572 en première ligne

Rilpivirine (TMC 278), inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse à longue demi-vie, et S/GSK1349572, anti-intégrase de deuxième génération, sont des candidats potentiels pour des trithérapies initiales avec INTI en administration une fois par jour.

**Essai ECHO et essai Thrive : rilpivirine *versus* efavirenz en association à 2 INTI**

C. Cohen a présenté les résultats à 48 semaines (analyse principale) des deux essais randomisés en double aveugle de non infériorité ECHO et Thrive[4]. Ces deux essais, qui impliquaient respectivement 690 et 678 patients, avaient pour point commun la posologie de la rilpivirine (25 mg QD), cette dose ayant été choisie à la lumière des phases précoces d'évaluation de doses avec la préoccupation semble-t-il de limiter le risque de toxicité cardiaque. Dans l'essai ECHO, les deux INTI étaient tenofovir et emtricitabine associés à rilpivirine ou efavirenz. Dans l'essai Thrive, 60 % des patients ont reçu tenofovir et emtricitabine, 30 % zidovudine et 3TC, et 10 % abacavir et 3TC.

En analyse ITT-TLOVR, la non infériorité était démontrée avec, en résultat poolé des 2 essais, un pourcentage de charge virale inférieur à 50 copies/ml de 84,3 % dans les bras rilpivirine et 82,3 % dans les bras efavirenz. Les bras avec rilpivirine étaient marqués par moins d'effets indésirables neurologiques, psychiatriques et de rash aboutissant à moins d'arrêt pour effets indésirables. Par contre, plus d'échecs virologiques étaient constatés sous rilpivirine (9 % *versus* 4,8 %) avec émergence de mutations de résistance vis-à-vis de la rilpivirine (en particulier mutations E138K) et des INTI (majoritairement M184I).

**Essai Spring-1 : S/GSK1349572 *versus* efavirenz en association à deux INTI**

Spring-1[5] est un essai de phase 2b avec recherche de dose, conduit en aveugle partiel sur la dose de 572 (10 mg QD, 25 mg QD, 50 mg QD). Les résultats à 16 semaines (point pour la sélection de dose) portaient sur l'analyse d'efficacité et de tolérance pour 205 patients randomisés en 4 bras (3 bras avec 572, 1 bras avec efavirenz).

En analyse TLOVR, les pourcentages d'indétectabilité (charge virale inférieure à 50 copies/ml) sont impressionnants (96 %, 92 %, 90 %) alors que cette proportion est à 60 % dans le bras efavirenz. Ces données d'efficacité ainsi que la bonne tolérance constatée ont incité à la poursuite du développement avec une posologie de 50 mg par jour.

1 - Reynes J et al., « Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar antiviral efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects », MOAB0101

2 - Kozal MJ et al., « The Spartan study : a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV +RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects », THLBB204

3 - Mills A et al., « Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200 mg/tenofovir 300 mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078) : A week 24 planned interim analysis », THLBB203

4 - Cohen C et al., « Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and Thrive, two double-blind, randomized, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients », THLBB206

5 - Arribas J et al., « Once-daily S/GSK1349572 as part of combination therapy in antiretroviral naïve adults : rapid and potent antiviral responses in the interim 16-week analysis from Spring-1 (ING112276) », THLBB205

# Papillomavirus, VIH et cancer du canal anal : quels enjeux en 2010 ?

**Christophe Picketty**
Hôpital européen Georges Pompidou (Paris)

**De nombreuses études de cohortes conduites aux Etats-Unis et en Europe ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du canal anal chez les personnes séropositives malgré la généralisation des traitements antirétroviraux dans les pays du Nord. Cette augmentation du risque touche principalement le groupe des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), mais aussi les autres groupes de transmission.**

Dans une session consacrée aux tumeurs chez les personnes infectées par le VIH et animée avec talent par Dominique Costagliola, Eric Engels a présenté une nouvelle étude de cohorte américaine sur la période 1991-2005 portant sur 399 762 patients. Les résultats confirment la diminution de l'incidence des cancers classant sida et l'augmentation de l'incidence des cancers non classant sida pendant la même période et singulièrement de l'incidence du cancer du canal anal[1]. Comme le cancer du col utérin, celui du canal anal est précédé par des lésions néoplasiques intraépithéliales induites par une infection persistante à papillomavirus de haut risque oncogène. De nombreuses études menées avant l'ère des traitements antirétroviraux combinés ont mis en évidence une prévalence et une incidence élevées d'infection à HPV du canal anal surtout chez les HSH infectés par le VIH (90 %) mais aussi, à un moindre degré, chez les autres patients séropositifs (20-50 %). L'impact de la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral combiné sur la prévalence et l'incidence des néoplasies intraépithéliales anales est encore mal connu. Les études disponibles suggèrent que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des néoplasies intraépithéliales anales.

**L'impact de la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral combiné sur la prévalence et l'incidence des néoplasies intraépithéliales anales est encore mal connu**

## La cohorte Valparaiso

Lors de cette même session, nous avons présenté les résultats préliminaires de la cohorte Valparaiso, dont l'objectif était d'étudier l'impact de la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral sur l'incidence des infections à papillomavirus anales et des néoplasies intraépithéliales à 12 et 24 mois[2].

Quatre-vingt-quatorze HSH infectés par le VIH-1 ont été inclus dans la cohorte avant de débuter une première ligne de traitement antirétroviral combiné. Pour chaque patient, un examen proctologique a été réalisé à l'inclusion, à M12 et à M24 permettant de recueillir un prélèvement pour identifier les papillomavirus par PCR, un prélèvement pour cytologie et une biopsie en cas de lésion visible à l'anuscopie. Les réponses CD4 et CD8 spécifiques des protéines E6 et E7 de l'HPV-16 ont été évaluées à l'inclusion et à M12 dans un sous-groupe de patients ayant une infection anale à HPV-16 détectée à l'inclusion.

La médiane de l'âge des patients était de 40 ans. La médiane des lymphocytes CD4 et de l'ARN plasmatique du VIH à l'inclusion était respectivement de 300/mm$^3$ et 4,8 log copies/mL. A 12 mois de traitement antirétroviral, la médiane des lymphocytes CD4 était de 500/mm$^3$ et 96 % des patients avaient une charge virale < 50 copies.

Concernant l'infection à papillomavirus anale, il n'a pas été observé de variation significative entre l'inclusion et M12 : 97 % des patients étaient infectés à HPV à l'inclusion, et 94 % à M12. La médiane du nombre d'HPV isolés à l'inclusion et à M12 était de 5,0. La médiane du nombre d'HPV de haut risque isolés à l'inclusion et à M12 était de 3,0. L'HPV-16 a été retrouvé chez environ 50 % des patients à l'inclusion. 54 % des patients présentaient une néoplasie intraépithéliale à l'inclusion (bas grade : 32 % ; haut grade : 8 %). A M12, 58 % des patients présentaient une néoplasie intraépithéliale (bas

grade : 34 % ; haut grade : 14 %). Entre l'inclusion et M12, une progression des lésions ou une persistance a été observée chez 46 % des patients alors qu'une régression de la sévérité des lésions a été observée chez 49 % des patients. L'analyse des réponses spécifiques contre les protéines E6 et E7 d'HPV-16 montre qu'il n'existe pas de restauration significative des réponses prolifératives et des réponses Elispot CD8 à M12.

L'analyse des résultats à M24 est encore en cours. Les résultats à M12 suggèrent que la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral combiné ne s'accompagne ni d'une réduction de l'infection à HPV anale, ni d'une régression significative des néoplasies intraépithéliales, ni d'une restauration de réponses CD4 et CD8 contre les protéines E6 et E7 de l'HPV-16. Ces résultats vont dans le sens des données précédemment publiées et sont également concordantes avec l'augmentation de l'incidence du cancer anal invasif malgré les traitements antirétroviraux combinés.

C'est dire l'importance de développer et d'évaluer des programmes de dépistage des lésions intraépithéliales anales en priorité chez les HSH infectés par le VIH.

## Quelle place pour le vaccin contre le HPV ?

Une autre question importante abordée pendant la conférence était la place du vaccin HPV prophylactique chez les patients infectés par le VIH. L'équipe de J. Palefsky a présenté les résultats d'un essai évaluant l'efficacité du vaccin Gardasil quadrivalent 16, 18, 6, 11 chez des hommes âgés de 16 à 26 ans en l'absence d'infection à HPV détectée à l'inclusion et en l'absence d'infection par le VIH[3].

L'essai a inclus 4 065 patients dont 2 029 dans le bras vaccin et 2 036 dans le bras placebo. Un sous-groupe de 602 HSH a été inclus dans l'essai. En analyse *per protocol*, ne considérant que les patients ayant une sérologie HPV 6/11/16 /18 négative à l'inclusion et une PCR HPV 6/11/16 /18 négative jusqu'à la fin des injections vaccinales, l'efficacité du vaccin contre les lésions à HPV était de 90,4 % (69,2-98,1). En considérant le sous-groupe de patient HSH, l'efficacité vaccinale contre les lésions anales induites par HPV 6/11/16 /18 était de 77,5 % (39,6-93,3). Ces résultats, s'ils apportent des arguments pour élargir les indications de la vaccination aux garçons en population générale, posent aussi la question de la vaccination chez les personnes vivant avec le VIH et particulièrement chez les HSH. Reste à évaluer l'efficacité du vaccin chez des HSH infectés par le VIH qui n'auraient pas d'infection à HPV 16 décelable à l'inclusion.

**Une autre question importante abordée pendant la conférence était la place du vaccin HPV prophylactique chez les patients infectés par le VIH**

1 - Shiels M et al., « The burden of cancer among HIV-infected persons in the US population », WEAB0101

2 - Piketty C et al., « Lack of regression of anal squamous intraepithelial lesions and anal HPV infection despite immune restoration under cART », WEAB0103

3 - Jessen H et al., « Quadrivalent HPV vaccine efficacy against HPV 6/11/16/18 infection and disease in men », THLBB101

# Tuberculose : la bonne nouvelle de l'essai Camelia

**Christophe Martet**
yagg

**Ne l'oublions pas. La tuberculose est la coinfection la plus fréquente chez les séropositifs. Selon l'OMS, 1,37 million de personnes sont touchées par cette double infection, responsable de 456 000 décès chaque année. Mais de nombreuses questions restaient en suspens sur la conduite à tenir en matière de mise sous traitement antirétroviral chez les patients traités pour une tuberculose.**

Dans un essai clinique randomisé, des scientifiques cambodgiens, français et américains viennent de montrer pour la première fois que les antirétroviraux du VIH doivent être débutés deux semaines après l'initiation des antituberculeux[1].

L'essai Camelia (Cambodian Early *versus* Late Introduction of Antiretroviral drugs) dont les promoteurs sont l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et les National Institutes of Health (NIH) américains (essai ANRS 1295/12160 Cipra KH 001/10425) apporte des données précises sur la marche à suivre en termes de mise sous traitement. Les investigateurs principaux de cette étude sont Thim Sok (Cambodian Health Committee-CHC, Phnom Penh), François-Xavier Blanc (Hôpital Bicêtre, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) et Anne Goldfeld (Immune Disease Institute, Harvard Medical School, Boston et CHC).

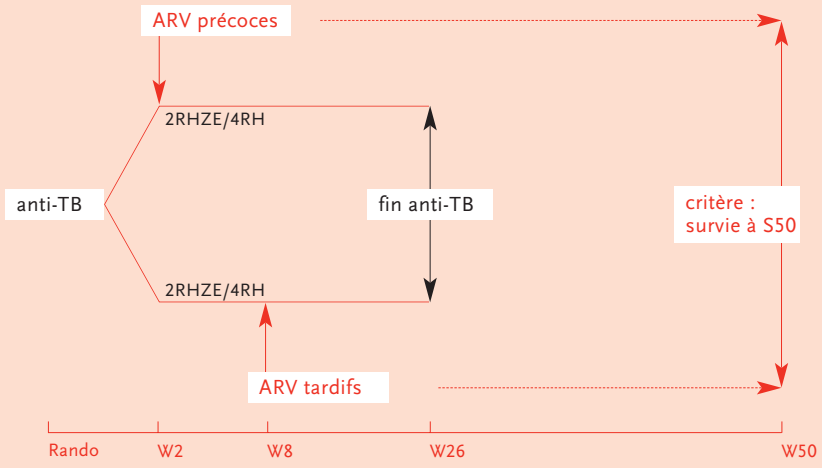
Mené dans cinq hôpitaux cambodgiens de 2006 à 2010, l'essai a recruté 661 patients infectés par le VIH et atteints de tuberculose. Les patients étaient sévèrement immunodéprimés puisque 72 % d'entre eux avaient un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50/mm3 à l'inclusion. Un traitement antituberculeux standard leur était administré dès que leur tuberculose était diagnostiquée. Les patients étaient ensuite randomisés pour débuter la même trithérapie contre le VIH deux semaines plus tard (bras « traitement précoce », N = 332) ou huit semaines plus tard (bras « traitement différé », N = 329). Les patients ont été suivis 26 mois en moyenne. L'objectif principal de l'étude était de déterminer si l'introduction précoce des antirétroviraux permettait de réduire la mortalité élevée chez ces patients.

Les résultats présentés à Vienne démontrent que la mortalité des patients du bras « traitement précoce » est significativement plus faible que dans le bras « traitement différé ». Le risque de décès a pu être réduit de 34 % dans le bras « traitement précoce » (p = 0,007). Les patients de ce bras ont néanmoins présenté plus de réactions paradoxales. Des études fondamentales associées à l'essai Camelia sont actuellement menées pour tenter d'en comprendre les mécanismes.

C'est en tout cas un pas important qui vient d'être franchi grâce à cet essai.

1 - Blanc FX et al., « Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis », THLBB106

**Camelia ANRS 1295**




*L'essai Camélia vise à évaluer l'intérêt de l'introduction précoce ou plus tardive d'un traitement antirétroviral chez des patients tuberculeux.*
*C'est un essai de supériorité, randomisé, multicentrique, sans insu.*

# La coinfection VIH/VHC : prise en charge et accès au traitement

**Isabel Lefevre**
Aides (Paris)

**Réduite, la place accordée aux coinfections VIH/VHC à Vienne n'a pas permis de faire entendre la voix des patients. Pourtant, en matière de prise en charge et d'accès au traitement, plusieurs travaux présentés méritent d'y revenir.**

La Déclaration de Vienne (pages 4 et 6), demande une réforme en profondeur des politiques sur les drogues. Les preuves sont en effet accablantes que la guerre à la drogue et la criminalisation des personnes usagères alimentent les épidémies de VIH et de VHC. Il paraissait donc certain que la coinfection VIH/VHC serait mise en avant à Vienne, puisqu'elle concerne très directement les personnes usagères ou ex-usagères de drogue par injection. Et effectivement, lors de la dernière matinée, l'hépatite C eu droit à sa première présentation en séance plénière, suivie d'une table ronde sur l'accès au traitement.

Pour autant, la place des coinfections est restée bien réduite, et surtout, la voix des personnes coinfectées bien discrète. Moins de 4 % des résumés mentionnaient le VHC ou l'hépatite, alors que 25 à 30 % des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde vivent aussi avec le VHC. La conférence mondiale sur le sida doit pouvoir faire mieux pour donner la parole aux personnes coinfectées. En voici quelques raisons, à travers des exemples relevés à Vienne, des sciences cliniques aux sciences politiques, en passant par l'épidémiologie et la prévention.

## Un paradoxe brutal

David Thomas, de la Johns Hopkins School of Medicine (Baltimore, Etats-Unis), dont l'intervention en plénière était intitulée « Hépatite C : contrôle et guérison, maintenant »[1], a rappelé que l'hépatite C est un problème de santé majeur pour les PVVIH, une pathologie grave dont le traitement actuel permet à certains de guérir, alors que de réelles pistes de nouveaux traitements plus efficaces se profilent. Il a mentionné sans les nommer les deux inhibiteurs de protéase du VHC, boceprevir et telaprevir, qui, en combinaison avec le traitement standard interféron pégylé (IFN-PEG) + ribavirine (RBV), ont montré des résultats positifs dans des essais cliniques chez des personnes monoinfectées au VHC.

Malgré le « buzz » pharmaceutique et financier considérable autour de ces molécules, l'enthousiasme est prudent dans la communauté scientifique, qui estime qu'il ne s'agit que d'un premier pas vers une révolution thérapeutique pour traiter l'hépatite C. Dans tous les cas, il faudra patienter avant qu'une stratégie de traitements combinés, ou mieux, sans IFN-PEG ni RBV, devienne une réalité pour les personnes coinfectées.

Il n'en demeure pas moins que l'histoire de la lutte contre le sida sert de modèle, et que contre le VHC, l'approche globale telle qu'elle a été déployée contre le VIH est celle qui a le plus de chances d'aboutir. C'est notamment une urgence sanitaire dans le contexte, très présent à Vienne par la force des témoignages individuels et collectifs, de l'Europe de l'Est, où l'épidémie est en augmentation. Le paradoxe brutal de la coinfection, souligné par David Thomas, est qu'il est possible dans certaines régions du monde de prévenir, de traiter, voire de guérir d'une hépatite C, tandis qu'ailleurs il n'y a accès ni au dépistage, ni aux outils de réduction des risques ou aux traitements.

## Combattre la progression de l'atteinte hépatique

Tout indique qu'il faut combattre la progression de l'atteinte hépatique causée par le VHC, et dépister au plus tôt d'autres pathologies pour lesquelles cette atteinte est un facteur de risque. Loin d'être une nouveauté, le constat que le VHC est un facteur de risque de développer des comorbidités a été illustré par de nouvelles analyses de cohortes de plusieurs milliers de PVVIH, comportant entre 13 % et 30 % de personnes coinfectées.

Des études provenant d'Espagne[2], d'Europe de l'Ouest[3] et de la région Asie-Pacifique[4] montrent que le taux de mortalité liée aux maladies hépatiques est nettement (jusqu'à 20 fois) plus élevé pour les personnes coinfectées par le VHC qu'en population générale, tandis qu'il n'est pas significativement différent pour les personnes séropositives au VIH seul. L'incidence des cancers non classant sida est en augmentation chez les PVVIH ; une étude espagnole[5], au sein d'une cohorte prospective de près de 7 000 personnes séropositives au VIH, a souligné la coinfection comme l'un des facteurs prédictifs de tels cancers. Une étude allemande[6] attirait l'attention sur le dépistage des varices œsophagiennes, dont la

présence serait corrélée avec le stade de la fibrose mesurée par Fibroscan.
La coinfection a aussi émergé comme un facteur de risque d'ostéoporose (+43% d'incidence de fractures de la hanche ou des vertèbres) dans une étude rétrospective des dossiers médicaux du registre de l'administration de l'armée américaine (plus de 56 000 PVVIH âgées en moyenne de 45 ans, 30 % coinfectées), sur la période 1988-2009[7]. Parmi les limites de cette analyse, il faut noter qu'elle ne comportait pas de données de mesure de densité minérale osseuse qui auraient permis d'étudier l'influence de la coinfection sur l'état des os, et le fait qu'il n'y avait que 2 % de femmes dans ce registre de vétérans.

## Innover en matière de traitement ARV pour les personnes coinfectées

Un premier constat est que le pourcentage de personnes coinfectées incluses dans les essais cliniques d'ARV ne reflète encore que trop rarement la composition de la population réelle à qui seront destinés les médicaments mis sur le marché.
Une étude française[8] sur l'atazanavir (Reyataz®) non boosté, chez des personnes sous ARV avec une charge virale indétectable, dont 35 % de personnes coinfectées, suggère que l'atazanavir + un inhibiteur nucléosidique (INTI) est une option valable dans le cadre d'un changement pour simplifier un traitement ou en réduire les effets secondaires, mais son efficacité serait moins bonne – donc cette option pourrait être moins recommandée – chez les personnes coinfectées et les personnes ayant déjà connu un échec thérapeutique sous INTI ou inhibiteurs de protéase (IP).
Une équipe espagnole[9] a rétrospectivement comparé l'efficacité du traitement anti-VHC chez des personnes coinfectées (environ 60 % de VHC génotype 1 ou 4) qui prenaient de la névirapine (Viramune®) ou du lopinavir/ritonavir (Kaletra®) sur la période 2002-2009. Tous les participants (majoritairement des hommes, âge médian 41 ans) prenaient également des INTI. L'analyse des données suggère qu'en termes de réponse virologique soutenue, les personnes sous névirapine répondaient mieux au traitement IFN-PEG+RBV que les personnes prenant l'association lopinavir/ritonavir ; le modérateur de la session, J. Rockstroh, a toutefois insisté sur le fait qu'une fibrose moins avancée et une charge virale VHC moins élevée sont les principaux facteurs déterminants dans le succès du traitement.
Enfin, des évaluations du darunavir/ritonavir (Prezista®) ont suggéré que cet IP boosté est bien supporté par le foie chez des personnes coinfectées et déjà sous traitement ARV, le VHC lui-même étant le principal responsable de l'élévation des enzymes hépatiques ; ces deux études[10,11] étaient toutefois limitées en nombre de personnes incluses (moins de 200, dont moins de 25 % de femmes).

## Augmenter les interventions spécifiques

Face aux nombreux constats de prévalence, de trop rares présentations évoquaient des solutions concrètes pour répondre aux besoins des personnes. Deux expériences de centres d'accueil et de soins pour les personnes usagères de drogue par injection[12] ont souligné qu'à Londres comme à Berlin, l'approche globale en matière de VIH est efficace tandis que la prise en charge de l'hépatite C reste totalement insuffisante.

**L'ensemble des observations illustre la nécessité de changer d'échelle dans la prise en charge de la coinfection**

Une analyse de la littérature par des réseaux canadiens[13] a mis en lumière le manque de recueil de données sur les besoins et la prise en charge globale des femmes coinfectées ; des partenariats se créent pour initier des recherches communautaires et un forum interdisciplinaire réunissant chercheurs, personnes coinfectées (VIH et VHC/VHB) et décideurs de santé. Au sein de l'étude Hepavih ANRS-CO13[14], parmi les 600 personnes coinfectées n'ayant pas commencé de traitement anti-VHC sans qu'il n'y ait de contre-indication médicale, leurs croyances et représentations négatives vis-à-vis de l'efficacité du traitement anti-VHC et de ses effets secondaires, ainsi que le fait d'avoir un médecin traitant qui n'est pas directement impliqué dans la prise en charge du VHC, constituent des freins à l'initiation de ce traitement.
Jauffret-Roustide et coll. ont montré que dans la cohorte Manif 2000[15], les personnes coinfectées déclarant avoir une bonne relation soigné-soignant avec leur médecin déclarent aussi significativement moins de partages de matériel d'injection avec d'autres personnes usagères de drogues, suggérant un rôle facilitateur du médecin traitant en matière de prévention positive des personnes coinfectées. Cette corrélation n'était pas trouvée avec les personnes consommatrices de cocaïne. L'ensemble de ces observations illustre la nécessité de changer d'échelle dans la prise en charge de la coinfection, tant en termes de recueil de données que d'accès aux soins et aux programmes de réduction des risques de transmission du VIH et du VHC.

## Produire de l'interféron localement

La session intitulée « Unissons nos forces pour l'accès au traitement de l'hépatite C » a consisté en une rapide présentation de l'état des lieux de l'accès au traitement dans diverses régions, suivie d'un débat avec la salle.
Au Brésil, l'accès universel et gratuit aux soins de santé est un droit constitutionnel, et la prise en charge des hépatites virales est intégrée aux programmes VIH, comme l'a rappelé Juliana Vallini[16]. La bataille pour l'accès au ténofovir a généré un mode opératoire : contrer les brevets lorsqu'ils existent, négocier les prix et/ou les transferts de technologie avec les compagnies pharmaceutiques, et produire localement. Le Brésil envisage de produire localement l'IFN-PEG, qui n'est pas disponible actuellement dans la plupart des pays sous forme générique : les autorités cubaines ont été approchées pour une coopération sud-sud. Dans un premier temps, le Brésil ne pourrait probablement pas produire suffisamment pour satisfaire une demande provenant d'autres pays.
Dans l'avenir, les inhibiteurs de protéase du VHC devraient aussi permettre de réduire la durée du traitement, diminuant d'autant la quantité d'IFN-PEG néces-

saire. Toutefois, le prix estimé pour les futures nouvelles molécules serait également inabordable (de 30 000 à 70 000 dollars pour 6 mois de traitement), et il faudra de nouveau déployer des stratégies pour les rendre accessibles à tous. L'idée d'employer la ribavirine (déjà génériquée) en monothérapie comme solution d'attente ne paraît pas envisageable de façon généralisée, les études n'ayant pas montré une efficacité suffisante de la ribavirine seule, et du fait qu'on ne sait toujours pas si le VHC développe *in situ* des résistances proprement dites à la ribavirine.

## Accès au traitement limité en Europe de l'Est et en Asie

En Europe de l'Est, outre la discrimination à l'encontre des personnes usagères de drogue dans l'accès aux soins, l'accès au traitement anti-VHC est limité par les prix prohibitifs (de 15 000 à 25 000 dollars par an), un contraste frappant avec les prix des ARV qui ont diminué d'un facteur 50 à 100 (environ 150 dollars par an en Ukraine, 300 dollars par an en Russie). La situation est similaire en Asie, avec des factures de plus de 20 000 dollars pour un an de traitement de l'hépatite C.

L'Asie compte 9 millions d'utilisateurs de drogues par injection, population dans laquelle les estimations de prévalence peuvent atteindre 30 % pour le VIH et 90 % pour le VHC, mais la voix des personnes coinfectées n'existe pas vraiment, selon son porte-parole indien. Un intervenant a déploré un fatalisme ambiant très angoissant : avec si peu de connaissances et de savoirs sur l'hépatite C, si peu de traitements disponibles et accessibles, comment développer de nouvelles stratégies de prévention ?

Parmi les réponses possibles, la nécessité de commencer par augmenter la qualité des programmes de réduction des risques (qui ne peuvent se réduire aux programmes d'échange de seringues « 1 contre 1 »), en prenant appui sur des données scientifiques ; le renforcement par tous les moyens de la disponibilité de molécules génériques – le traitement comme outil de prévention ayant du sens pour le VHC autant que pour le VIH, c'est une stratégie globale d'approvisionnement et de tarifs qui doit émerger, voire une « initiative Clinton » comme pour le VIH ; et enfin la nécessité de faire pression sur les gouvernements pour réorienter les politiques publiques, comme le réclame la Déclaration de Vienne.

## Rendez-vous à Washington

La prochaine conférence mondiale sur le sida doit se tenir dans deux ans à Washington, aux Etats-Unis, alors que désormais les étrangers séropositifs au VIH ne sont plus *persona non grata* dans ce pays. Les personnes ayant un passé avec la consommation de drogue et fichées comme telles auront-elles le droit de s'y rendre ? On n'a pas encore de réponse à cette question. En revanche, on y attend Barack Obama et d'autres puissants de ce monde, et de nombreux décideurs et activistes, chercheurs, cliniciens et scientifiques, ces derniers étant appelés par leurs pairs[17] à revenir participer en nombre à la conférence mondiale avec les PVVIH. Il est à espérer, à l'heure où nous serons à un tournant thérapeutique, avec l'arrivée probable de plusieurs nouvelles molécules anti-VHC, que l'accès aux traitements, quels qu'ils soient, et aux soins – que la seule question de la guérison du VHC ne résoud pas entièrement – seront au cœur des préoccupations de cette conférence. Souhaitons aussi que les personnes coinfectées puissent y participer et qu'un large espace soit fait aux questions de coinfection dans le programme, afin qu'en 2012 leur voix se fasse entendre en faveur de l'accès au traitement et pour des modalités de prise en charge innovantes, à la hauteur des enjeux de la coinfection VIH/VHC.

*Remerciements à Gérald Sanchez (Act-Up Paris) et à Franck Barbier (Aides) pour leurs précieuses contributions.*

1 - Thomas D, « Hepatitis C : Cure and Control, Right Now », FRPL0104

2 - Perez-Cachafeiro S et al., « Liver-related mortality in HIV-infected patients compared to liver-related mortality in the general population : data from the Spanish cohorts CoRIS and CoRIS-MD », TUPE0220

3 - van der Helm J et al., on behalf of the Cascade Collaboration (Netherlands, United Kingdom, France, Spain), « The effect of hepatitis C coinfection on cause-specific mortality », THPE0209

4 - Wong WW et al., « Impact of hepatitis B Virus (HBV) and hepatitis C Virus (HCV) co-infections on immunological responses to HAART in the TREAT Asia HIV observational database (TAHOD) », THPE0207

5 - Rodriguez Arrondo F et al., « Non-AIDS-defining cancers in a prospective cohort : SEINORTE group », CDB0130

6 - Mausolf MK et al., « Evaluation of risk for esophageal varices by transient elastometry in patients with HIV and HCV infection and liver cirrhosis », WEPDB202

7 - Bedimo R et al., « HCV co-infection is associated with a high risk of osteoporotic fractures among HIV-infected patients », TUAB0104

8 - Rachline A et al., « Long-term efficacy and safety of a switch to unboosted atazanavir (ATV) in well controlled HIV-1 infected patients, results of the NEAT Unboosted Atazanavir Cohort », THPE0125

9 - Mira J et al., « Concomitant nevirapine therapy is associated with higher efficacy of pegylated interferon plus ribavirin among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients », TUAB0101

10 - Morsica G et al., « Comparison of liver toxicity in HIV/HCV coinfected and HIV monoinfected patients during 72 weeks ART including darunavir/ritonavir », CDB0097

11 - von Wichmann MA et al., « Hepatic safety of darunavir 600/100 in HCV coinfected patients with HAART experience », WEPE0156

12 - Ghosh C et al., « HIV and hepatitis C care and treatment for intravenous drug users in low prevalence countries-experiences from London/UK (Camden) and Berlin/Germany (Neukölln) », CDC0879

13 - Price C et al., « Women with HIV/HCV co-infection in Canada : a review of research evidence related to treatment, care and support needs », MOPE1005

14 - Salmon D et al., « Patient and physician barriers to HCV treatment in HIV-HCV coinfected individuals : results from ANRS CO13 HEPAVIH cohort », MOPE0167

15 - Jauffret-Roustide M et al., « Lending injecting equipment in HIV-HCV co-infected patients (MANIF cohort) : role of HIV physician in positive HCV prevention », THPE0204

16 - Vallini J, « Brazil : from universal access for ARVs to universal HCV treatment ? », FRBS0102

17 - Justman J, El-Sadr WM, « AIDS Response at a Crossroads » Science, 2010, 329 (5988), 120

# Rapport Yeni 2010 : le traitement comme prévention s'impose

**France Lert**
Inserm UMRS 1018 (Villejuif)
**Gilles Pialoux**
Hôpital Tenon (Paris)

**C'est une cuvée exceptionnelle – et tant attendue – que ce Rapport Yéni 2010 (téléchargeable sur vih.org). Notamment parce que sous l'impulsion de différents rapports censés guider les politiques de lutte contre le sida (avis du CNS, Rapport sur la RdRs, rapport de la Cours des Comptes, rapport de l'HAS sur le dépistage VIH...), la lettre de mission remise par la Ministre fin 2009 à Parick Yéni avait était substantiellement modifiée.**

C'est ainsi que les nouveaux outils de prévention et les changements à impulser en matière de dépistage VIH figuraient clairement dans le cahier des charges de ces nouvelles actualisations des recommandations nationales. Ainsi que les changements de conceptualisation du *When to start ?* poussés par les théories de l'inflammation chronique, les données de cohortes récentes sur la perte de chance que constitue un taux de CD4 inférieur à 500/mm$^3$ et aussi sous la pression du TasP (*Treatment as Prevention*). TasP, qui semble d'ailleurs glisser, au sein de cette XVIII$^e$ conférence mondiale sur le sida, n'en déplaise aux rares prophylaxo-sceptiques, vers *Treatment is Prevention* !

Des recommandations d'experts, qui comme le rappelle la lettre ministérielle de Mission, « *constituent une référence nationale pour l'ensemble des professionnels de santé concernés par l'infection par le VIH ainsi que pour les usagers du système de santé* ». C'est donc face à ce changement de paradigme espéré et/ou attendu par la grande majorité des acteurs de la lutte contre le sida et dans un contexte d'attente du Plan national de lutte contre le sida (2010-2015) que cette première mouture « provisoire » du rapport Yéni 2010 s'inscrit. Et qu'une rapide lecture sur PDF permet d'en détacher les lignes de force.

Le parti pris du groupe Yéni aura été, semble-t-il, de ne changer ni la méthode ni le groupe central d'experts, en dehors des nécessaires actualisations de représentants institutionnels ou associatifs, ni le fonctionnement. « *On ne change pas une équipe qui gagne* » et plusieurs études dont VESPA démontre que les recommandations d'experts sont particulièrement suivies faisant de ce rapport un modèle à poursuivre.

## Evolutions

Premier changement de taille, le curseur de la mise sous traitement antirétroviral, à l'instar des recommandations nord-américaines est passé de moins de 350 CD4 à la tranche 350-500 CD4. Les patients « *asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm$^3$* » doivent « *débuter un traitement antirétroviral (degrés de preuve BIIa) sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (BII)* ». Le choix des molécules proposées est élargi et ne manquera pas d'alimenter les discussions entre industriels, prescripteurs et personnes atteintes. A noter que dans cette édition le « *souhait de réduction du risque de transmission sexuelle* » constitue à lui seul une indication au traitement antirétroviral à plus de 500 CD4.

Autre changement, de discours cette fois : la réduction des risques sexuels (RdRs), comme la « *prévention combinée* », fait clairement son entrée dans les bases des recommandations de prise en charge des personnes (pages 43, 81, 96, 98...), preuve s'il en faut que le terme, comme aime à le souligner Didier Lestrade (fondateur d'Act Up Paris) « *ne fait plus problème* ». On citera par exemple, concernant l'outil de prévention que constitue le contrôle de la charge virale, cette phrase page 98 permettant de mesurer le chemin parcouru : « *Dans les relations stables, entre personnes séro-différentes ou séro-concordantes, le contrôle de la charge virale doit être considéré comme une méthode de réduction des risques supplémentaire et efficace lorsque le préservatif n'est pas utilisé* ». Le volet Prévention positive s'ouvre clairement à la lecture de ces 418 pages même s'il semble plutôt laissé à la responsabilité des associations et des Agence de santé régionales (ARS).

Pour la première fois, le rapport envisage de façon détaillée la procréation naturelle dans les couples et le soutien à leur apporter, ce qui était de longue date le combat du Comité des Familles. Avec comme illustration cette recommandation page 182 : « *Aider le couple à repérer la période d'ovulation pour limiter les rapports non protégés à la période de l'ovulation (BIIb)* ».

**N.B. : France Lert était membre du groupe de travail « Conditions de vie pour un succès thérapeutique » et Gilles Pialoux était membre du groupe de travail « Coinfections par le VIH et les virus des hépatites ».**

# Prévention


46 **Microbicides : Caprisa relance l'espoir**
Didier Jayle, Charles Roncier

48 **Bernard Hirschel : après les critiques, la consécration ?**
Renaud Persiaux

51 **La consécration du paradigme biomédical de la prévention ?**
Nathalie Bajos, Françoise Dubois-Arber, Vinh-Kim Nguyen, Laurence Meyer

53 **Prophylaxie pré-exposition : vers des essais de grande ampleur**
Gilles Pialoux

55 **Les relations sexuelles concomitantes comme moteur du VIH en Afrique : la fin d'une idée reçue ?**
Moritz Hunsmann

# Microbicides : Caprisa relance l'espoir

**Didier Jayle**
Pistes (Paris)
**Charles Roncier**
Pistes (Paris)

**Après une dizaine d'essais décourageants, une étude sud-africaine rendue publique lors de la Conférence internationale sur le sida de Vienne indique qu'un gel microbicide de troisième génération contenant du ténofovir, réduit de 39 % le risque d'infection au VIH par rapport à un placebo[1]. L'incidence du VIH a été de 54 % plus basse chez les femmes qui faisaient une bonne utilisation du gel.**

L'étude, en phase 2B, randomisée en double aveugle, financée par Usaid, a été conduite par un couple, Salim et Quarraisha Abdool Karim, dans le Centre pour le programme de recherche sur le sida en Afrique du Sud (Caprisa) à Durban. Le centre a donné son nom à l'étude : Caprisa 004.

Le ténofovir, un inhibiteur de transcriptase inverse fabriqué par Gilead, a été choisi pour sa longue durée d'activité, pour son action puissante et pour sa bonne sa tolérance. C'est le modèle animal (chez les singes) qui a fortement suggérer un effet protecteur possible.

**Des études devront être menées pour connaître l'efficacité de la protection en cas d'utilisation anale de ce microbicide**

Les précédentes études impliquant des microbicides montraient au pire un risque majoré de contamination, au mieux une absence de protection. Les agents actifs des premiers microbicides testés étaient actifs sur la paroi du virus, de manière non spécifique. Souvent ils entraînaient une inflammation locale importante, responsable de l'augmentation du nombre de contaminations dans le bras traité.

## Réactions positives

Pour Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, cette étude représente un pas « *très important* » dans la recherche de nouveaux moyens de prévention. « *L'idée est de pouvoir utiliser un arsenal de moyens de prévention, complémentaires les uns des autres, sans bien-sûr oublier que le principal moyen de prévention reste le préservatif.* »

**Aujourd'hui, ce nouvel outil n'est pas disponible pour une utilisation à grande échelle et son amélioration est sans doute nécessaire**

« *La mesure de l'observance est un peu grossière,* estime pour sa part Rosemary Dray-Spira, de l'unité U1018 de l'Inserm (France), *mais cette étude montre un bel effet dose/efficacité, confirmé par l'analyse de l'imprégnation des tissus par le gel. La courbe d'observance baisse au cours du temps, on peut se demander si une telle utilisation est tenable au long terme. Peut-être faut-il réfléchir à d'autres formes d'applications, juste avant le rapport ou quotidiennement ?* »

Des études devront être menées pour connaître l'efficacité de la protection en cas d'utilisation anale de ce microbicide. L'étude a également montré une réduction du risque de transmission du virus de l'herpès (HSV2).

## Population de l'étude

La population de l'étude était constituée de 899 femmes de 18 à 40 ans de la région du KwaZulu-Natal, de zone urbaine et rurale, 445 ont reçu du gel de ténofovir, 444 du placebo. Le gel est liquide, transparent, a peu d'odeur ; il est assez comparable à un lubrifiant. Il s'applique au moyen d'un applicateur en forme de petite canule fournie avec le gel. Il a été en règle générale très bien toléré. Les incidents constatés ne sont pas attribuables au ténofovir, car ils sont survenus à égalité dans les deux groupes.

La prévalence touchant les femmes de cette région est parmi l'une des plus élevées au monde. Chez les jeunes filles de moins de 16 ans, elle est de 10 %. Chez les femmes de plus de 24 ans, de 50 %. Moins de 5 % des partenaires sexuels des femmes impliquées dans l'étude étaient circoncis. Le taux de personnes restant dans l'étude (rétention) est bon, puisqu'on comptait après correction 422/445 femmes dans le bras utilisant le gel avec ténofovir et 421/444 dans le bras placebo.

L'adhérence à la stratégie retenue, une application dans les 12 heures avant le rapport sexuel et une autre dans les 12 heures après, était moyenne puisque 40 % des femmes utilisaient le gel moins d'une fois sur deux.
Il n'a été noté aucun changement dans les pratiques sexuelles, mise à part une légère augmentation de l'utilisation du préservatif dans les deux bras de l'étude. Et notamment pas de phénomène de déshinibition. Il n'a pas été retrouvé de résistance au ténofovir chez les femmes qui ont été contaminées par le VIH.

## Questions en suspens

Cette étude, si elle marque un moment important de la recherche pour la prévention du VIH, s'accompagne d'une série de questions. Comment s'intégreront les microbicides dans l'arsenal de prévention combinée, en particulier avec la circoncision ? Faut-il augmenter la quantité d'ARV dans le gel pour le rendre plus efficace ou associer le ténofovir à d'autres antiviraux au sein du gel (anti-CCR5 ?) ? Quelle protection le gel est-il susceptible d'apporter en cas de pénétration anale ? Comme avec l'essai vaccinal en Thaïlande, source d'espoir nouveau pour le vaccin qui paraissait à jamais hors de portée, cette étude relance les recherches sur les microbicides jusqu'alors si décevantes. C'est un espoir nouveau pour la prévention chez les femmes qui ont souvent beaucoup de mal à faire accepter le préservatif par leur partenaire. Plus encore que le préservatif féminin, un tel gel rendrait les femmes plus à même d'imposer la prévention.
Aujourd'hui, ce nouvel outil n'est pas disponible pour une utilisation à grande échelle et son amélioration est sans doute nécessaire avant de l'utiliser en dehors de protocoles d'études. Mais Caprisa a été un des moments forts de la conférence de Vienne.

1 - Abdool Karim S et Q, « Safety and effectiveness of 1 % Tenofovir Vaginal Microbicide Gel in South African Women : Results of the Caprisa 004 Trial », special session
Abdool Karim Q et al., « Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women », Science, 329, 5996, 1168-74

### Efficacité du gel de ténofovir dans la prévention de l'infection à VIH

| | ténofovir | placebo |
|---|---|---|
| nombre d'infections | 38 | 60 |
| femme-années (femmes) | 680,6 (445) | 660,7 (444) |
| incidence du VIH | 5,6 | 9,1 |

taux d'incidence : 0,61 (IC : 0,4 - 0,94) ; p = 0,017

**39 % de baisse de l'incidence du VIH dans le groupe « gel de ténofovir »**

### Impact de l'observance sur l'efficacité préventive du gel de ténofovir

| | N VIH+ | N | incidence du VIH ténofovir | incidence du VIH placebo | effet |
|---|---|---|---|---|---|
| haut niveau d'observance (> 80 %) | 36 | 336 | 4,2 | 9,3 | 54 % |
| niveau intermédaire d'observance (50 – 80 %) | 20 | 181 | 6,3 | 10,0 | 38 % |
| bas niveau d'observance (< 50 %) | 41 | 367 | 6,2 | 8,6 | 28 % |

**Tous les articles et les numéros de Transcriptases sont consultables sur vih.org**

# Bernard Hirschel : après les critiques, la consécration ?

**Renaud Persiaux**
Revue Transversal (Paris)

**Deux ans et demi après son pavé dans la mare sur le rôle préventif des traitements, le Pr Bernard Hirschel a connu à Vienne, mercredi 21 juillet au matin, une véritable consécration. Il était invité à s'exprimer lors d'une des prestigieuses plénières de la conférence internationale, succédant à Bill Clinton et à Anthony Fauci, le directeur du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Niaid), pour une revue sur la question qui a marqué cette conférence, TasP (*Treatment as Prevention*).**

Qui l'aurait prédit, il y a un peu plus de deux ans et demi, lorsque l'iconoclaste médecin suisse avait lancé le *Swiss Statement* en déclarant que les personnes séropositives traitées ayant une charge virale indétectable n'étaient quasiment pas contaminantes ? A l'époque, même si l'assertion était assortie de réserves et s'adressait aux hétérosexuels-e-s, observant-e-s, avec une charge virale indétectable depuis plus de six mois, et en l'absence d'infections sexuellement transmissibles, elle lui avait valu bien des reproches et des critiques.

**A Vienne, le TasP tend même à devenir TisP (*Treatment is Prevention*) et se retrouve au cœur des débats scientifiques**

Pendant deux ans, ses présentations en ont hérissé plus d'un. A la conférence de Mexico en 2008, participant à un satellite non officiel précédant la cérémonie d'ouverture, il avait été pris à partie. On lui reprochait alors de risquer de provoquer par ses déclarations un abandon massif du préservatif et une augmentation des nouvelles contaminations, ou encore que le critère de charge virale indétectable depuis plus de six mois n'avait jamais été démontré formellement par des publications scientifiques… A Paris, en septembre 2009, invité à parler à la conférence Aids Vaccine, il semblait encore quelque peu isolé, lunaire, et avait été l'objet de commentaires virulents, malgré l'accumulation des données en faveur de ses thèses.

Depuis, à force de discussions internationales, après plusieurs avis concordants (notamment ceux du Conseil national du sida[1] et du Rapport Lert-Pialoux[2]), l'agitation est retombée et le traitement comme prévention s'est progressivement installé comme un outil de prévention combinée. A Vienne, en 2010, le TasP tend même à devenir TisP (*Treatment is Prevention*) et se retrouve au cœur des débats scientifiques. Poussant à des réflexions plus globales entraînant un changement de paradigme. L'idée ? Il faut utiliser tous les moyens préventifs disponibles, pour s'adapter aux besoins des différentes populations, pour proposer des réponses diverses à la diversité des risques. En somme, plutôt que d'agir uniquement au niveau individuel (préservatif, modifications comportementales), il s'agit aussi d'essayer de réduire le risque de transmission au niveau collectif.

Mercredi 21 juillet, au cœur de la conférence[3], l'accueil réservé à Bernard Hirschel a donc été tout autre. « *C'est vraiment un pionnier* », a chaleureusement déclaré Peter Piot, l'ancien directeur de l'Onusida.

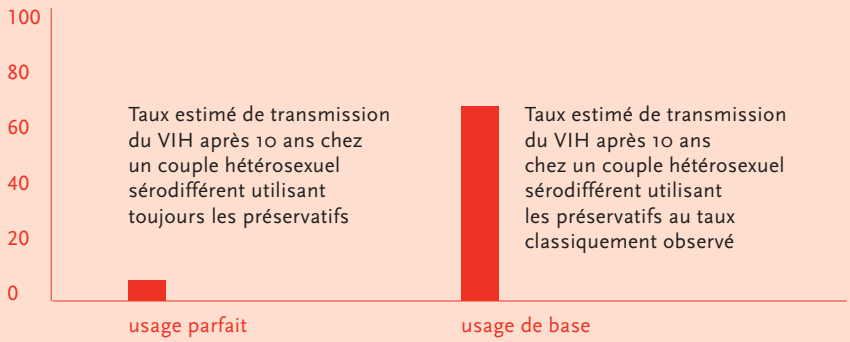
## « La prévention est à une impasse »

Depuis deux ans, Hirschel commence toutes ses présentations de la même manière : « *La prévention est à une impasse,* lâche-t-il. *Depuis plus de vingt ans, on a toujours les mêmes stratégies : la modification des comportements sexuels, l'utilisation des préservatifs. Mais l'expérience a prouvé que ces méthodes ne sont pas suffisamment efficaces. En théorie c'est bien, en pratique beaucoup moins.* »

Puis il décline ses idées selon un schéma bien rodé et avec un vrai talent d'orateur. Il argumente : « *Si dans un couple hétérosexuel sérodifférent, il y a un usage parfait du préservatif, le taux de transmission au partenaire non infecté après dix ans est faible.*

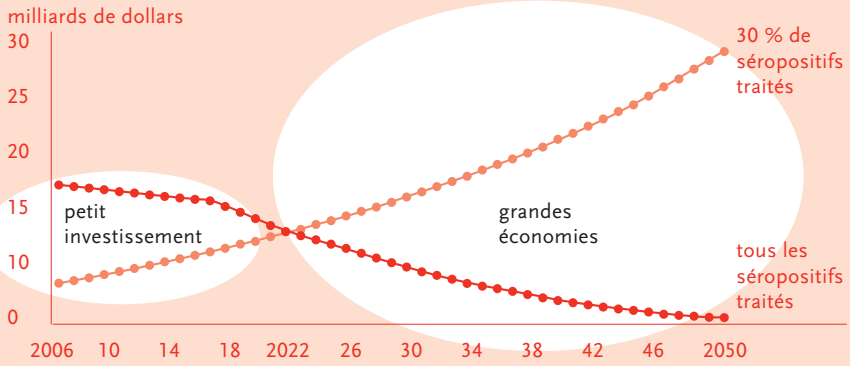
*Mais la vie n'est pas parfaite, et en vérité, il est de 80 %* (voir figure 1). » Il cite un autre exemple, tout récent celui-là : « *La dernière étude sur le gel vaginal à base de ténofovir montre un taux d'infection de 9,1 % par an chez les femmes du bras placebo. Pourtant, elles bénéficiaient tous les mois de conseils renforcés d'utilisation du préservatif.* »

**Figure 1.** Le préservatif : en théorie, c'est bien… en pratique, beaucoup moins




*source : W Cates, FHI*

**Figure 2.** Estimation du coût des traitements




*source : VD Lima et al., JID 2008. Hogg et al., données non publiées, 2006*

## Le défilé des preuves

Il rappelle ensuite de « *vieilles études* », comme il dit. Celles sur la prévention de la transmission materno-fœtale, qui n'est vraiment efficace que s'il y a accès au traitement. Celle publiée en 2000 sur des couples hétérosexuels sérodifférents à Rakai, en Ouganda, qui montre que quand la charge virale est basse (en dessous de 1 500 copies), on n'observe pas de transmission. Ou, plus récemment, celle de Madrid, publiée en 2010, dans laquelle, sur 476 couples où le partenaire séropositif n'est pas traité, on observe 44 contaminations, mais 0 parmi les 149 couples où le partenaire séropositif est traité. Sa conclusion ? Elle est sans appel : « *Les traitements ARV sont potentiellement plus efficaces que n'importe quelle méthode de prévention préalablement évaluée. Tout particulièrement dans les contextes de forte prévalence, comme en Afrique subsaharienne.* »

## Quel effet sur l'épidémie ?

Pour quel effet sur l'épidémie ? L'introduction des traitements antirétroviraux au Canada s'est faite avec une diminution concomitante des nouvelles infections, explique-t-il. Plus généralement, l'introduction des ARV en 1996 coïncide avec une baisse des nouvelles contaminations. Selon lui, l'expansion du traitement et son efficacité croissante diminuent le nombre de personnes potentiellement contaminantes, et donc le nombre de nouvelles infections dans les PED. Et de citer des estimations : « *Toutes choses étant égales, sans traitements antirétroviraux, il y aurait eu 50 % à 100 % fois plus de contaminations en 2000.* »

**Pour lui, c'est sûr, il faut dépister et traiter le plus de monde possible. Bien sûr, cela aura un coût**

Il cite encore une étude toute récente, publiée par Montaner dans le *Lancet* du 18 juillet[4], qui porte sur une population d'usagers de drogue injectable dans la province canadienne de Colombie-britannique, déjà présentée à la CROI 2010. Elle suggère que placer les personnes vivant avec le VIH sous trithérapie divise par deux le nombre de nouveaux cas d'infection au VIH dans cette population.

## « Investissement faible, grandes économies »

Que se passerait-il si l'on traitait plus de personnes ? Bernard Hirschel rappelle les résultats des modélisations. Celle de Julio Montaner, en 2006 déjà, qui prédisait que si l'on traitait tout le monde, il n'y aurait plus de nouvelles infections autour de 2050. Une autre, de Lima et Montaner en 2008, qui suggère que traiter 75 % des personnes ayant moins de 350 CD4 suffirait pour obtenir un nombre de nouvelles infections proche de zéro, après un certain temps… Une dernière, celle de l'OMS (Granich), publiée dans le *Lancet* en 2008, qui conclut que si l'on commence le traitement en dessous de 350 CD4/mm$^3$ – les recommandations actuelles de l'OMS – l'impact sur les nouvelles infections sera faible, avec une baisse initiale, mais un plateau élevé. « *La modélisation est une activité risquée,* plaisante-t-il. *Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles.* »

Alors pour lui, c'est sûr, il faut dépister et traiter le plus de monde possible. Bien sûr, cela aura un coût. Mais, se faisant l'avocat de l'accès universel aux traitements, il répète à l'envi qu'il s'agit d'*« investissements relativement faibles, pour de grandes économies ultérieures »* (voir figure 2). Rejoignant de nombreux acteurs de la lutte contre le sida qui, à Vienne, ont insisté sur ce point pour inciter la communauté internationale à financer l'accès aux traitements.

*« Déclarons l'armistice pour les modèles, et à la place allons glaner quelques données »*, enchaîne-t-il. En la matière, il y a deux essais importants. Le premier est HPTN 052, porté par Myron Cohen. Etude randomisée qui a terminé en mai 2010 le recrutement de 1 750 couples hétérosexuels sérodifférents. Cette étude vise à comparer l'effet du traitement en dessous de 350 CD4 et au dessus de 550 CD4. Les résultats sont attendus en 2015. *« Une étude importante mais qui a des limites comme toutes les études »*, commente Hirschel. Entre autres parce qu'elle ne porte que sur des couples sérodifférents, et visent principalement à calculer le niveau de risque résiduel sous traitement, au niveau individuel.

## Un essai ambitieux en Afrique du Sud

Comment faire mieux ? Hirschel a son propre projet qu'il porte avec François Dabis, de Bordeaux, et Marie Louise Newell, et qui pourrait avoir lieu en Afrique du Sud. Il l'a détaillé dans un point presse après la plénière. Provisoirement baptisé TasP (*« il pourrait prendre un nom zoulou »*), soumis à l'ANRS et douloureusement en attente de financement, ce « cluster randomised-trial » pourrait commencer fin 2010. Principe : comparer 32 districts (pas moins de 40 000 personnes au total) de la région du Kwazulu Natal (où la prévalence du VIH est de 22 %). Dans 16 districts serait mise en œuvre la stratégie *Test and treat* chez toutes les personnes dépistées séropositives, et dans les16 autres, le traitement ne serait initié qu'en dessous de 350 CD4 (les actuelles recommandations de l'OMS).

*« Si chaque fois, on observe une différence, on aura une réponse plus convaincante,* explique Hirschel. *L'essai apportera une estimation des coûts et des bénéfices du traitement, et permettra de mettre en balance les coûts supplémentaires et les économies des infections évitées. »* Mais *« un tel essai est une course d'obstacles »*, concède-t-il. La phase pilote d'acceptabilité (2010-2013) pourrait coûter à elle seule 3 à 4 millions d'euros, et l'essai total lui-même (2013-2015) de 15 à 20 millions. Un prix similaire à celui de l'essai Caprisa, sur le gel vaginal ténofovir, qui a couté 17 millions de dollars. L'ANRS, qui estime ce projet prioritaire, n'a pas les moyens de le financer seule et recherchait activement des partenaires à Vienne.

## Problèmes éthiques à prévoir

Autre obstacle : le design même de l'essai, qui consiste à traiter tous les séropositifs, même s'ils n'ont en pas besoin. Il pourrait en heurter plus d'un, surtout dans un contexte où les droits humains sont mis en avant. *« Il faudra faire attention à ce qu'il n'y ait pas trop de pression pour que les gens soient dépistés et traités. Il faut qu'ils soient d'accord »*, concède Hirschel. La position tranche quelque peu avec les positions de deux autres experts du TasP, Julio Montaner, au Canada, et Willy Rozenbaum, président du Conseil national du sida français. Ceux-ci estiment qu'il faut dépister le plus de monde possible, et traiter uniquement les personnes séropositives qui ont en besoin pour leur propre santé. Mais qu'importe pour Hirschel, il faut répondre à une question de recherche. Il rassure : *« On ne va pas forcer les gens, mais nos interlocuteurs sud-africains nous disent qu'ils sont prêts. La phase pilote vise justement à vérifier l'acceptabilité »*, et argumente : *« De plus en plus de données plaident pour un traitement de plus en plus précoce pour la santé individuelle. »*

**Autre obstacle : le design même de l'essai, qui consiste à traiter tous les séropositifs, même s'ils n'ont en pas besoin**

Deux ans plus tard, regrette-t-il ses déclarations de 2008 ? *« En deux ans, les gens ont peu à peu accepté l'idée de l'efficacité du traitement au niveau individuel, ils s'y sont habitués,* explique Bernard Hirschel. *Bien sûr, nos déclarations avaient un caractère péremptoire et provocant. Mais lorsqu'on veut lancer un pavé dans la mare, il faut lancer un pavé, pas un caillou. »*

1 - www.cns.sante.fr

2 - Lert F, Pialoux G, « Nouvelles méthodes de prévention et réduction des risques », sur www.vih.org

3 - Hirschel B, « Anti-HIV Drugs for Prevention », WEPLo101

4 - Montaner J et al., « Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada : a population-based study », Lancet, 2010, 376, 9740, 532-539

# La consécration du paradigme biomédical de la prévention ?

**Nathalie Bajos**
Inserm (Kremlin-Bicêtre)
**Françoise Dubois-Arber**
IUMSP (Lausanne)
**Vinh-Kim Nguyen**
Université de Montréal (Montréal)
**Laurence Meyer**
Université Paris Sud (Paris)

**De séances plénières en sessions scientifiques, des discours les plus politiques aux propos les plus scientifiques, le consensus semble émerger inexorablement à Vienne : exit la prévention primaire de la transmission sexuelle du VIH et son cortège de contraintes politiques, économiques et sociales et place au nouveau paradigme préventif, celui du TasP (*Treatment as Prevention*).**

Point de vue provocateur ? Peut-être pas à écouter nombre de propos viennois. Côté politique, de longs discours en séances plénières vantant les mérites du « TasP » dont la diffusion permettrait à terme de rayer l'épidémie d'infection à VIH de la carte mondiale, parfois même sans référence aucune aux stratégies « classiques » de prévention[1]. D'ailleurs, dans la province canadienne de la Colombie britannique, on impute la diminution des nouveaux diagnostics depuis dix ans à l'augmentation du traitement sur la base d'une étude écologique[2].

C'est un peu comme si l'éducation sexuelle, la promotion de préservatifs et les interventions sur les déterminants sociaux, les programmes de distribution de seringues et de substitution étaient considérés – en dépit de l'évidence[3] – comme obsolètes voire inefficaces. Et les modélisations économiques présentées sont sans appel sur la nécessité de financer le plus rapidement un accès universel au traitement qui rapporterait des bénéfices conséquents à long terme.

## Une remarquable absence de débat

Côté scientifique, on a pu entendre que le TasP était beaucoup plus efficace que le préservatif sur la base de comparaisons très discutables entre des études cliniques et les données observationnelles en population générale[4], ou en version plus nuancée, que le TasP était certes plus efficace que la prévention basée sur l'usage du préservatif mais que les stratégies combinées étaient les plus efficaces[5].

Le temps manque toujours aux orateurs pour expliciter finement leurs hypothèses, mais de là à faire complètement fi des principes élémentaires de l'épidémiologie (on ne peut pas comparer les données issues d'études cliniques à celles d'observations en population ; l'association ne prouve pas la causalité, surtout en cas de corrélation écologique, etc.) et à ne pas tenir compte des conditions sociales et politiques de mises en œuvre des actions préventives…

Et d'un côté comme de l'autre, l'absence de débat fut remarquable.

**C'est la perspective aseptisée, dépolitisée et désocialisée de la prévention caractérisant ces propos qui provoque l'inquiétude pour ne pas dire l'indignation**

## Une vision de la prévention aseptisée, dépolitisée et désocialisée

Pourquoi s'inquiéter de ces prises de positions, qu'elles soient politiques ou scientifiques ? Parce qu'elles entérinent, ou risquent d'entériner, nous semble-t-il, un changement de paradigme dans la lutte contre l'épidémie qui nous paraît pour le moins problématique voire dangereux. Et qu'il est indispensable de débattre, sans se faire taxer d'obscurantisme préventif.

Il ne s'agit en aucun cas de remettre en cause l'intérêt que représentent le traitement comme outil de prévention – en particulier dans des situations de prévalence élevée –, la circoncision et les microbicides (la très bonne nouvelle de la conférence de Vienne congrès) qui tous constituent des avancées majeures dans la lutte contre l'épidémie. Mais, au-delà de l'énervement suscité par les présentations de comparaisons infondées, entre l'efficacité *théorique* d'une méthode, modélisée, ici le TasP – qui n'a pas encore fait l'objet d'essais randomisés en population, et l'efficacité *pratique* de stratégies de prévention, là la diffusion du préservatif, établie à partir d'études en population, c'est la perspective aseptisée, dépolitisée et désocialisée de la prévention caractérisant ces propos qui provoque l'inquiétude pour ne pas dire l'indignation.

## Quid de la baisse limitée de l'incidence aux Etats-Unis ?

En témoigne tout d'abord la confidentialité du débat scientifique loin des séances plénières et sa limitation à des consi-

dérations bio-épidémiologiques, même si certaines sessions moins fréquentées, cependant passionnantes, comme les *late breakers* du track C du dernier jour, ont contribué à la réflexion. Le débat existe pourtant, l'incidence de la maladie n'ayant pas décru autant que prévu aux Etats-Unis ou en Europe alors que l'accès au dépistage et au traitement est massif, au moins dans certains groupes de la population.

Les hypothèses les plus probables pour rendre compte de cette baisse limitée de l'incidence dans ces contextes favorisés sont la résurgence de comportements à risque et des IST (par exemple chez les HSH[6]), et le fait que les contaminations proviennent à la fois de personnes en période de primo-infection très contaminante mais néanmoins de courte durée, difficiles à atteindre, et de personnes non traitées à la phase chronique, moins contaminantes, mais sur une durée beaucoup plus longue dans le temps. A noter également que le chiffre seuil évoqué de 75 % de personnes séropositives traitées et dépistées pour permettre à terme une extinction de l'épidémie est supérieur à celui atteint dans les pays du Nord bénéficiant d'une couverture médicale universelle et de très bonnes conditions d'accès aux soins.

En tout état de cause, de telles données soulignent l'enjeu considérable que représente l'accès au dépistage et au traitement pour que le TasP puisse être efficace et la nécessité impérative d'interroger les conditions sociales et politiques de mise en œuvre de telles stratégies, qu'il s'agisse de la diffusion et des conditions d'approvisionnement ou des conditions d'accès au dépistage et au traitement. Les enjeux liés à la mise en œuvre de telles stratégies sont de surcroit différents selon les groupes sociaux, notamment chez les migrants, dont les conditions de vie sociales et économiques ne sont pas des plus favorables pour faciliter l'accès au système de soins.

## Le TasP, une logique néolibérale ?

Au delà des enjeux cruciaux de type économique, bien d'autres questions se font jour, et sont posées d'ailleurs par de nombreux acteurs de la lutte contre le sida.

On en revient à une logique préventive qui s'appuie sur le dépistage régulier et systématique des populations et la responsabilisation des personnes séropositives. Quid des problèmes d'observance, de stigmatisation sociale des personnes qui ne voudront – ne pourront – pas se faire tester ou traiter ? Et des séropositifs ? Que recouvre cette notion de « volontariat » dans un contexte de forte pression sociale au dépistage ? Le TasP ne représenterait-il pas un asservissement des corps à une logique néolibérale ?

La liste est longue et nous ne saurions être exhaustifs, mais il nous semble indispensable que ces questionnements soient posés et traités scientifiquement dans tous les projets qui s'annoncent sur le passage au TasP en grandeur réelle.

## De nombreuses questions non résolues

Témoin également de cette vision aseptisée de la prévention et du changement consacré de paradigme préventif, le peu de séances consacrées à la prévention dite classique, qu'elle soit structurelle ou comportementale. Il y eu certes une séance plénière où fut présenté un catalogue fastidieux des différents types d'interventions[7] et deux séances passionnantes, organisées l'une par l'ANRS et l'autre par le *Lancet*, sur les effets délétères de la criminalisation de la consommation de drogues. Mais finalement bien peu de temps pour aborder des questions scientifiques qui restent pourtant nombreuses :

– sur l'analyse de l'efficacité des interventions qui visent directement à accroître les pratiques préventives, comme la promotion du préservatif, ou des interventions structurelles qui visent à modifier les inégalités sociales, de genre, d'orientation sexuelle, de classe, de race, de génération, qui construisent la diffusion de l'épidémie,

– sur la nécessité de penser de nouveaux types d'intervention dans des contextes sociaux qui n'ont souvent plus rien à voir avec ceux du début de l'épidémie, en particulier dans les milieux HSH,

– sur la question cruciale des conditions de mise en œuvre et de l'efficacité des politiques de prévention combinée, associant les interventions structurelles, comportementales et biomédicales. Quid des effets de transferts de fonds, de compétence, de mobilisation ? Quid des effets de relapse ? Quid de la stigmatisation sociale des personnes non dépistées, et des personnes malades ? etc.

## Le poids de l'enjeu politique

Certes, on peut comprendre l'enjeu politique que représente la promotion du TasP pour inciter les gouvernements à renforcer leurs financements. Mais on aurait pensé que de tels questionnements trouveraient place dans une conférence internationale sur le VIH.

A écouter les propos viennois, le risque paraît grand que les options politiques et scientifiques à venir s'inscrivent dans la logique de ce (nouveau) paradigme préventif exclusivement biomédical, dont on a pourtant beaucoup de raisons de penser qu'il conduira à l'échec si les logiques sociales, politiques et économiques qui portent la diffusion de l'épidémie depuis ses débuts ne sont pas prises en compte, politiquement, financièrement et scientifiquement.

*Ce papier reprend certaines positions exprimées dans : Nguyen VK, Bajos N, Dubois-Arber F, O'Malley J, Pirkle C, « Remedicalising an epidemic : from HIV treatment as prevention to HIV treatment is prevention », AIDS, in press.*

1 - Motsoaledi A, « Universal Access : Treatment and Prevention Scale-up », TUPL0103

2 - Montaner JSG et al., « Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada : a population-based study », Lancet, 2010, 376, 9740, 532-539

3 - Unaids, WHO, « 09 AIDS Epidemic Update », Geneva, 2009

4 - Hirschel B, « Anti-HIV Drugs for Prevention », WEPL01

5 - Case KK et al., « The future of HIV : the impact of prevention, treatment and technology on HIV infections and deaths trough 2031 », WEAC0103

6 - Grulich AE, Kaldor JM, « Trends in HIV incidence in homosexual men in developed countries », Sexual health, 2008, 5, 2, 113-8

7 - Cáceres C, « Combination HIV Prevention : Moving from Debate to Action », THPL01

# Prophylaxie pré-exposition : vers des essais de grande ampleur

**Gilles Pialoux**
Hôpital Tenon (Paris)

**C'est sans doute – outre les résultats de Caprisa[1], objets d'une session entière (lire page 46) – l'un des « scoops » de cette conférence que la communication de L. Grohskopf[2] et coll. en *late breaker* du track C centrée sur l'expérience menée à San Francisco et à Boston avec un modèle de prophylaxie pré-exposition (PrEP) par ténofovir (Viread®) comprimé.**

Une communication orale qui s'est pourtant déroulée face à une audience relativement discrète dans l'immense session-room n° 1, il est vrai lors de la dernière matinée de la conférence… Dommage pour ceux qui n'y étaient pas, auxquels restent les postcast. L'objectif principal de cette étude conduite contre placebo et menée chez 400 hommes séronégatifs pour le VIH ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) était seulement, il est vrai, l'évaluation de la tolérance biomédicale de ce schéma PrEP et celle du risque compensatoire de « *desinhibition* ».

Arrêtons-nous quelques lignes sur ce terme, souvent agité par les tenants du « tout préservatif » ou les sceptiques de la réduction des risques. Il s'agit d'une étude de comportements avec ou sans l'outil de prévention testé pour étudier l'influence négative que pourrait avoir l'étude ou la promotion d'un tel outil de réduction des risques vis-à-vis des outils existants comme le préservatif.

La méthodologie de cet essai contre placebo était donc d'étudier la tolérance biomédicale et comportementale de cette PrEP avec 300 mg de ténofovir *vs* placebo. Quatre groupes avaient été définis, 100 volontaires pour le ténofovir d'emblée, 100 volontaires pour le placebo d'emblée et 100 volontaires avec un schéma de traitement ou de placebo identique après une période de neuf mois de suivi protocolaire de routine. Au total, 679 HSH ont été sélectionnés, 400 ont été inclus avec finalement 323 (86 %) qui ont complété les visites trimestrielles de l'essai.

**Aucune séroconversion n'a été observée sous ténofovir préventif. En revanche, les auteurs rapportent trois séroconversions durant la période pré-traitement du bras différé, et trois dans le bras placebo immédiat**

A noter qu'en matière de comportement sexuel, cette population de volontaires avait dans les trois derniers mois en moyenne quatre partenaires (deux à huit) et un taux de relations annales réceptives non protégées (RARNP) dans les trois derniers mois entre 54 % et 62 % selon les randomisations.

Si l'essai compte 2 580 « événements secondaires », il est à noter qu'il n'y a pas de différence significative sur la fréquence de ces effets secondaires entre le placebo et le ténofovir. Et ce y compris pour les 30 événements indésirables sérieux ou pour l'évaluation de la fonction rénale en termes de créatinine et de phosphorémie.

L'information clef est plutôt à trouver du côté des objectifs secondaires, puisqu'il a été observé sept séroconversions VIH sur les 400 volontaires suivis. Une chez un HSH qui était négatif à l'inclusion mais positif un mois après, rendant compte d'une probable contamination pré-essai. Surtout, aucune séroconversion n'a été observée sous ténofovir préventif. En revanche, les auteurs rapportent trois séroconversions durant la période pré-traitement du bras différé, et trois dans le bras placebo immédiat.

Avec un score de 6 à 0 en termes de séroconversion, ce premier essai de PrEP mené chez des HSH – même si un certain nombre de bémols doivent y être appliqués, notamment concernant le taux d'incidence assez faible… – ouvre la porte à des essais de plus grande ampleur avec ce modèle-là. Et plus encore, sans doute, avec d'autres associations antirétrovirales, notamment en bithérapie.

Une fois de plus, dans cet essai, il n'a pas été observé d'augmentation des rapports sexuels non protégés du fait de la participation à l'essai, donc pas d'effet de désinhibition. Même si, évidemment, l'effet du placebo sur ce point est probablement non négligeable. N'ont pas été non plus observés des effets de désinhibition en comparant les bras de randomi-

sation avec ténofovir ou placebo différés *vs* placebo ou ténofovir immédiat.

## Le très attendu IPrex

Quelques jours plus tôt, la session mêlant PrEP et TasP (*Treatment as Prevention*) avait exposé un certain nombre de généralités sur la PrEP, déjà objet de revues générales[3]. A commencer par Frist Van Griensven[4], du CDC, qui a notamment montré les études en cours menées avec du ténofovir, des associations ténofovir/AFTC, des gels de ténofovir, ou d'autres schémas associant comprimés et gel de ténofovir avec, bien entendu, le très attendu Iprex, la plus grand initiative de PrEP actuellement en cours, financée par la fondation Bill et Melinda Gates en association avec Gilead : 2 499 participants sur 11 sites qui vont de Chang Mai à San Francisco en passant par Boston et Le Cap, et dont les inclusions se sont terminées en décembre 2009. Iprex est une comparaison dans un essai randomisé de l'association FTC/TDF *vs* placebo.

Van Griensven a aussi repris une partie du débat qui oppose les différentes méthodes d'évaluation de la PrEP : traitement continu ou traitement discontinu ? Question des résistances acquises contre les molécules utilisées, notamment en monothérapie ? Les données de Caprisa (dans l'attente de sous-études évaluant notamment les 4,5 % de rapports... anaux) peuvent-elles permettre de se passer d'études contre placebo ? Les incitations financières dans Caprisa ont-elles pesé lourdement sur l'efficacité d'une telle étude ? Quelle est la meilleure méthodologie pour évaluer les essais de PrEP (avec notamment la discussion sur le nombre d'événements/contaminations qui fixe l'arrêt de l'essai) ?

Les arguments qui plaident en faveur d'une utilisation intermittente de la PrEP (IPrEP) sont le fait de probablement mieux « coller », dans beaucoup de populations, au style de vie sexuelle, de réduire le nombre de comprimés, l'imprégnation par les antirétroviraux et les effets secondaires, de diminuer les coûts, d'augmenter l'adhérence et, possiblement, d'augmenter les comportements de réduction des risques sexuels...

Qui plus est, le travail de Garcia-Lerma[5,6] publié en 2010 montre très clairement l'efficacité, dans les modèles animaux, de la PrEP intermittente. L'auteur a aussi rapporté les données issues de la Thaïlande sur la consommation sexuelle des HSH, avec 36,6 % sans rapport sexuel dans la semaine précédant l'étude, 33,3 % de rapports sexuels durant une journée, 15,9 % durant deux journées différentes, 7.3 % durant trois jours, etc., et 0,7 % qui ont eu une consommation sexuelle échelonnée sur toute la semaine.

Ont aussi été évoquées l'étude HPTN 067 et l'étude Adapt, qui concernent l'utilisation intermittente du Truvada® en comparant 3 stratégies différentes : quotidienne *vs* pré et post exposition sexuelle *vs* 2 fois par semaine chez 360 HSH à Bangkok et au Cap. Cette étude devrait démarrer en janvier 2011. De même l'étude HPTN 017 est une étude de phase deux multisites, randomisée avec six séquences et trois périodes d'analyse de différentes formulations orales et rectales de ténofovir, chez 120 HSH à Bangkok, à Lima et dans deux sites nord-américains[7].

Par ailleurs, Geoffrey Garnett, de Grande-Bretagne[8], a modélisé les synergies potentielles de la PrEP et du TasP. Avec des hypothèses particulièrement saisissantes sur le taux de couverture, l'adhérence et la durée de la PrEP comprenant des schémas « optimistes » – 80 % d'adhérence, 10 ans d'utilisation – ou « réalistes » – avec 50 % d'adhérence et 5 ans de durée de la PrEP... Dans la version « optimiste », on navigue entre plus de 50 % des infections VIH incidentes évitées à moins de 5 % selon la modélisation ! Et, dans une version plus « réaliste », entre moins de 5 % et 10 % à 20 % d'infections évitées. Le message, clair, est que la PrEP peut réduire l'incidence mais nécessite à la fois une haute efficacité, un haut taux de couverture et un taux élevé d'adhérence. C'est dire le challenge.

**La PrEP peut réduire l'incidence mais nécessite à la fois une haute efficacité, un haut taux de couverture et un taux élevé d'adhérence. C'est dire le challenge**

Enfin, dans cette session PrEP, TasP et autres, c'est – à tout seigneur tout honneur – Myren Cohen[9] qui a conclu sur les opportunités et les challenges de l'utilisation des antirétroviraux comme outils de prévention, se présentant lui-même comme un « *big advocate* » de la cause « *ART for prevention* ».

1 - « Effectiveness of 1 % Tenofovir Vaginal Microbicide Gel in South African Women : Results of the Caprisa 004 Trial »

2 - Grohskopf L et al., « Preliminary analysis of biomedical data from the phase II clinical safety trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) among U.S. men who have sex with men (MSM) », FRLBC102

3 - Golub SA et al., « Pre-exposure Prophylaxis State of the Science : Empirical Analogies for Research and Implementation », Curr HIV/AIDS Rep, 1er sept. 2010

4 - van Griensven F et al., « Thailand sex frequency and number of doses needed for different pre-exposure prophylaxis regimens among men who have sex with men (MSM) in Bangkok », MOPE0372

5 - García-Lerma JG et al., « Intermittent prophylaxis with oral truvada protects macaques from rectal SHIV infection », Sci Transl Med, 2010, 13, 2, 14, 14ra4

6 - Kersh E et al., « Oral PrEP during mucosal SHIV infection reduces viremia, preserves CD4 counts, and raises potent T cell responses », THBS0303

7 - van Griensven F, « Potential role of PrEP/PEP for HIV prevention in men who have sex with men », WESY0702

8 - Garnett G et al., « Modeling potential synergies of PrEP and ART for prevention », WESY0704

9 - Cohen M, « ART for prevention : opportunities and challenge », WESY0705

# Les relations sexuelles concomitantes comme moteur du VIH en Afrique : la fin d'une idée reçue ?

**Moritz Hunsmann**
CEMI, Ecole des hautes études en sciences sociales (EHESS), Paris
Arnold-Bergstraesser-Institut, Universität Freiburg (Allemagne)

**L'affirmation que les relations sexuelles concomitantes jouent un rôle clef dans la propagation du VIH en Afrique subsaharienne a pris une place centrale dans les discussions sur le VIH/sida en Afrique au cours de la dernière décennie. Il a été démontré à Vienne qu'elle ne tient pas.**

Depuis le début de l'épidémie, de nombreuses tentatives d'explication de l'ampleur exceptionnelle de l'épidémie en Afrique subsaharienne par des différences dans les comportements sexuels se sont succédées. Ces tentatives ont échoué, notamment parce que les études comportementales montrent que les comportements « à risque » (début précoce d'activité sexuelle, nombre de partenaires sexuels, fréquence des rapports sexuels avant et hors mariage, etc.) n'étaient pas plus – et bien souvent moins – répandus en Afrique subsaharienne qu'ailleurs. Du coup, l'argument des relations concomitantes était en quelque sorte devenu la dernière explication comportementale considérée comme valide. Il n'est donc pas étonnant qu'il y ait eu une forte affluence lorsqu'à la Conférence de Vienne, Larry Sawers et Eileen Stillwaggon ont présenté leur poster annonçant que « *les relations sexuelles concomitantes ne sont pas le moteur des épidémies de VIH en Afrique subsaharienne* ».

Les fondements empiriques et théoriques de l'hypothèse des relations concomitantes ont récemment été mis en cause par des auteurs tels que Mark Lurie, Samantha Rosenthal et Brian Williams[1]. Partant de cette critique, Sawers et Stillwaggon ont conduit une analyse approfondie et systématique des arguments en faveur de l'hypothèse et des données empiriques disponibles[2]. La quasi-totalité des études qui mentionnent la théorie des relations concomitantes se réfèrent aux travaux de Martina Morris, Timothy Mah, Daniel Halperin et Helen Epstein. Sawers et Stillwaggon ont réalisé une analyse exhaustive des travaux de ces auteurs sur le sujet et de l'intégralité des études auxquelles ces auteurs font référence. Ce sont les conclusions de ce travail qui sont présentées ci-dessous. Avant d'entrer dans le détail de leur critique, rappelons l'argument à l'origine de la théorie en cause.

**L'argument des relations concomitantes était devenu la dernière explication comportementale considérée comme valide**

## Le raisonnement au fondement de la théorie des relations concomitantes

Une hypothèse centrale de la théorie des relations concomitantes consiste à dire qu'*à nombre de relations sexuelles égales*, le VIH se propage plus ou moins bien dans une population en fonction de la *configuration* de ces relations sexuelles en réseau. Des « réseaux sexuels » sont des groupes de personnes indirectement reliées entre elles à travers des rapports sexuels. A nombre de relations égales, un réseau peut être plus ou moins dense, c'est-à-dire avoir des sous-ensembles plus ou moins directement reliés. Dans cette logique, plus il y a de liens entre les différentes parties (groupes) du réseau, plus chaque personne au sein du réseau court le risque de contracter le VIH.

Les personnes sexuellement inactives ainsi que celles qui sont dans une relation exclusivement monogame « à vie », ne font pas partie d'un réseau sexuel. Restent plusieurs cas de figure qui forment des réseaux plus ou moins denses : 1) les relations exclusivement monogames « en série » (les personnes changent de partenaires au cours du temps, mais n'ont pas de rapports sexuels hors de la relation du moment) ; 2) les relations essentiellement « monogames » (en série) avec des rapports sexuels *ponctuels* hors de cette relation, et 3) les « relations sexuelles concomitantes » qui consistent à avoir des relations de longue durée avec plusieurs partenaires sexuels au cours d'une même période. Un élément central dans la théorie des relations concomitantes est l'existence d'une phase courte (six semaines) de forte infectiosité suite à la séroconversion. C'est notamment parce que cette

phase d'infectiosité aiguë existe que les relations concomitantes pourraient permettre une propagation particulièrement rapide du VIH. En effet, seul ce type de structure relationnelle fait qu'une personne qui vient d'être infectée par un(e) de ses partenaires peut avoir assez de rapports sexuels avec d'autres partenaires pendant cette courte période de forte infectiosité pour permettre une propagation rapide du virus.

Ce n'est pas, à proprement parler, ce raisonnement que Sawers et Stillwaggon mettent en cause, mais l'affirmation, par les adeptes de la théorie des relations concomitantes, que ce type de relations sexuelles est particulièrement répandu en Afrique subsaharienne et que ceci explique la vulnérabilité exceptionnelle des populations africaines au VIH. Pour que l'hypothèse des relations concomitantes comme moteur des épidémies VIH en Afrique subsaharienne soit crédible, deux conditions doivent être réunies : 1) des modélisations épidémiologiques devraient montrer que le VIH se propage effectivement beaucoup plus rapidement dans une population avec relations concomitantes que dans une population sans ce type de relation ; 2) des études empiriques devraient clairement montrer que les relations sexuelles concomitantes sont bien plus fréquentes dans les pays d'Afrique subsaharienne que dans d'autres parties du monde.

C'est à travers une analyse systématique et exhaustive des travaux des quatre principaux adeptes de la théorie des relations concomitantes (Epstein, Morris, Halperin et May), et de toutes les études auxquelles ceux-ci font référence, que Sawers et Stillwaggon montrent qu'aucune de ces deux conditions n'est remplie.

## Une modélisation irréaliste qui exagère l'effet des relations concomitantes

La théorie des relations concomitantes est fondée sur des modélisations mathématiques de leur effet sur la propagation du VIH. Ces modélisations ont été réalisées par Martina Morris et Mirjam Kretzschmar[3]. Les variables clés de ce modèle sont les suivantes : 1) la fréquence des rapports sexuels dans chaque relation ; 2) le risque de transmission du VIH par rapport sexuel non protégé ; 3) la proportion des relations sexuelles qui sont concomitantes.

Basé notamment sur ces variables, le modèle calcule la propagation du VIH dans une population en variant la proportion de relations concomitantes, tout en gardant un nombre constant de relations au total. Sur une période de cinq ans (1 825 itérations = 5 x 365 jours) le modèle montre que si la moitié des relations sont concomitantes, le nombre d'infections est, en moyenne, multiplié par dix comparé à une situation sans relations concomitantes. C'est ce résultat surprenant qui est à l'origine du « succès » de la théorie des relations concomitantes. Toutefois, c'est un fait bien connu que le réalisme d'un modèle, et donc la pertinence de ses résultats pour le monde réel, est directement fonction du réalisme de ses hypothèses. Or, comme le montrent Sawers et Stillwaggon, les hypothèses qu'utilisent Morris et Kretzschmar dans leurs modélisations sont extrêmement éloignées des données empiriquement observées.

**Les hypothèses qu'utilisent Morris et Kretzschmar dans leurs modélisations sont extrêmement éloignées des données empiriquement observées**

### 1. La fréquence des rapports sexuels

Le modèle de Morris et Kretzschmar suppose arbitrairement que chaque jour, chaque personne a un rapport sexuel avec chacun(e) de ses partenaires. Cette hypothèse est non seulement irréaliste, mais elle est systématiquement contredite par les études empiriques sur ce sujet. Si l'on postulait, en s'inspirant des données empiriques disponibles, que chaque personne a un rapport sexuel par mois avec chacun(e) de ses partenaires, *« cela prendrait 152 ans pour que les trajectoires des épidémies avec et sans relations concomitantes divergent de manière aussi importante que ce que donneraient 5 ans de rapports sexuels quotidiens »*[4].

### 2. Le risque de transmission du VIH

Dans tous leurs modèles, Morris et Kretzschmar supposent un taux de transmission du VIH par acte sexuel de 5 %, c'est-à-dire un taux 50 fois supérieur au taux moyen généralement observé (0,1 %) et supérieur aux taux empiriquement constatés en phase d'infection aiguë entre des personnes sans coinfections (1 %-2 %)[5].

Comme le montrent Sawers et Stillwaggon, une des « astuces » du modèle de Morris et Kretzschmar réside dans la combinaison des hypothèses concernant le taux de transmission et la fréquence des rapports sexuels : si, pour la période d'infection aiguë, l'on suppose un taux de transmission extrêmement élevé de 5 % par acte sexuel et si toute personne infectée a un rapport sexuel par jour avec chacun(e) de ses partenaires, la transmission du virus à tou(te)s ses partenaires dans une période de six semaines est quasiment sûre. Si, comme l'indiquent les études empiriques, le risque de transmission pendant les six semaines d'infection aiguë est moins élevé (1 %-2 %) et que la fréquence des rapports sexuels l'est également (un rapport par partenaire tous les dix jours), la probabilité de transmission pendant cette période chute de 88,4 % à 4-8 %, puis à moins de 4 % par an en supposant un taux de transmission de 0,1 % par la suite (voir annexe C de l'article de Sawers et Stillwaggon). Dans le modèle, l'effet considérable des relations concomitantes sur la propagation du VIH est en grande partie le résultat de cette combinaison d'hypothèses irréalistes.

### 3. La proportion des relations qui sont concomitantes

Le résultat spectaculaire du modèle initial de Morris et Kretzschmar (multiplication par 10 de la transmission en raison des relations concomitantes) était basé sur l'hypothèse que 50 % des relations étaient le fait de personnes qui avaient au moins une autre relation simultanée. Cette hypothèse extrême et irréaliste conduit à fortement exagérer l'effet des relations concomitantes. Ainsi, dans un modèle plus récent, Morris et Kretzschmar utili-

sent la proportion (et la durée moyenne) de relations concomitantes constatées à Rakai (20,2 %), une région ougandaise où ce taux est certainement supérieur à la moyenne africaine[6]. Il résulte de cette modélisation que, même en supposant cinq ans de rapports sexuels quotidiens avec chaque partenaire et des taux d'infectiosité 50 fois supérieurs aux taux trouvés dans des études empiriques de cette même région, les relations concomitantes augmentent l'incidence du VIH de seulement 26 % (et non pas de 1 000 %, comme dans le modèle initial) comparé à une situation sans relations concomitantes.

Outre l'hypothèse d'un taux plus bas de relations concomitantes, cette baisse considérable de l'effet des relations concomitantes sur la propagation du virus est due à l'abandon, par les auteurs, de l'hypothèse que les femmes ont autant de relations concomitantes que les hommes. En effet, les enquêtes montrent sans équivoque que les femmes déclarent moins fréquemment avoir des relations concomitantes que les hommes[7]. Dans une logique de réseaux de relations sexuelles, ce fait a une importance centrale, car il conduit à « bloquer » le virus en empêchant la formation de réseaux larges (une femme infectée par son partenaire mais qui n'a pas d'autres relations concomitantes ne transmet pas le virus). L'abandon de l'hypothèse de la symétrie entre les sexes a conduit, à lui seul, à diviser par quatre l'effet des relations concomitantes sur la propagation du virus. Evidemment, l'adoption d'hypothèses réalistes concernant la fréquence des rapports sexuels et le risque de transmission réduirait encore davantage cet effet.

Enfin, Sawers et Stillwaggon argumentent que même ce faible effet est probablement dû au fait que le modèle compare une situation avec des relations concomitantes à une situation avec des relations parfaitement monogames (où aucun des deux partenaires n'a de rapport sexuel hors de la relation) qui se succèderaient. Admettre la possibilité de rapports sexuels occasionnels à l'extérieur de la relation « stable », dans le contre-exemple qui est la base du calcul, diminuerait encore la différence entre la situation avec relations concomitantes et sans. Pour arriver à montrer un effet significatif des relations concomitantes sur la propagation du VIH, les auteurs ont recours à des hypothèses sans aucun rapport avec les valeurs observées dans le monde réel. Dès que l'on utilise des hypothèses réalistes, cet effet s'effondre. En tout état de cause, l'effet résiduel éventuel des relations concomitantes sur l'incidence du VIH est très loin d'expliquer l'intensité de l'épidémie en Afrique australe et Afrique de l'Est, qui connaissent une prévalence entre 20 et 50 fois plus élevée que le reste du monde.

## Des données empiriques peu convaincantes

Comme mentionné précédemment, pour que la théorie des relations concomitantes soit plausible, des études quantitatives devraient clairement établir que les relations concomitantes sont significativement plus fréquentes en Afrique subsaharienne qu'ailleurs. Sawers et Stillwaggon montrent que les données empiriques en faveur de la théorie sont loin d'être aussi convaincantes que le suggèrent ses adeptes. En effet, ceux-ci ont commis des erreurs sur plusieurs chiffres qu'ils citent (toujours dans le sens qui confirme leur hypothèse) et prétendent corroborer leur théorie en présentant des données d'études qui n'ont pas mesuré les relations concomitantes telles qu'ils les définissent.

**La liste des omissions, imprécisions et erreurs commises par les adeptes de la théorie des relations concomitantes dans l'usage des données est longue et parfois déconcertante**

Par ailleurs, Halperin, Epstein et Mah semblent omettre la nature nécessairement comparative de « l'administration de la preuve ». Ainsi, ils oublient généralement de mentionner la prévalence des relations concomitantes dans des pays non-africains ou généralisent de manière abusive à partir de quelques études isolées. Enfin, même dans leurs écrits les plus récents, ces auteurs ignorent ou laissent de côté sans justification valable les données détaillées et représentatives de la population globale des Demographic and Health Surveys (DHS).

Ces enquêtes, conduites par USAID dans 14 pays d'Afrique subsaharienne au cours des dernières années, montrent que les relations concomitantes y sont assez rares ou, pour le moins, pas plus fréquentes qu'aux Etats-Unis ou dans de nombreux autres pays occidentaux. Ces enquêtes DHS contredisent les études conduites par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1989-1990, qui montraient des taux de relations concomitantes significativement plus élevés en Afrique qu'ailleurs. Ces données de l'OMS étaient certainement exagérées pour plusieurs raisons, notamment parce qu'elles prennent en compte l'« intention » d'avoir des rapports sexuels avec un(e) partenaire et que la définition de « partenaire régulier » qu'adopte l'enquête inclut des partenaires avec qui les enquêtés n'avaient pas eu de rapport sexuel depuis plusieurs mois, voire des années. Il n'est donc pas surprenant qu'aucune enquête représentative (au niveau national) n'ait confirmé ces résultats depuis. La définition de "relations concomitantes" utilisée dans les enquêtes DHS est, quant à elle, plus étroitement liée à des rapports sexuels réels.

La liste que dressent Sawers et Stillwaggon des omissions, imprécisions et erreurs commises par les adeptes de la théorie des relations concomitantes dans l'usage des données est longue et parfois déconcertante. Sawers et Stillwaggon concluent, de manière compréhensible, que les relations concomitantes ne sont pas plus (voire moins) fréquentes en Afrique qu'ailleurs.

## Un effet négligeable sur l'incidence du VIH

En résumé, Sawers et Stillwaggon montrent que non seulement une modélisation mathématique utilisant des valeurs réalistes n'indique qu'un effet négligeable des relations concomitantes sur l'incidence du VIH, mais que les enquêtes comporte-

mentales existantes n'indiquent en rien que ce type de relation est particulièrement répandu en Afrique subsaharienne. Les deux volets du raisonnement, la plausibilité mathématique que les relations concomitantes aient un impact significatif sur la propagation du VIH et les données empiriques montrant une prévalence particulièrement forte de ce comportement en Afrique subsaharienne, constituent des conditions *sine qua non* de la crédibilité de la théorie. Comme le disait Larry Sawers, non sans un brin d'humour, lors de la discussion suite à la présentation du poster : « *Il suffit que vous croyiez la moitié de ce que nous disons* » pour que l'hypothèse des relations concomitantes comme cause des épidémies africaines perde sa plausibilité.

**Le sujet passionne et alimente les représentations occidentales de l'Afrique**

Pour Sawers et Stillwaggon et au regard de leurs résultats, il serait temps de suspendre les recherches concernant les explications comportementales de l'extraordinaire gravité de l'épidémie en Afrique subsaharienne et de se concentrer sur les pistes d'explication plus plausibles. A titre d'exemple, ils citent des travaux concernant les cofacteurs qui facilitent la transmission du VIH (comme différentes MST[8], la malaria[9] ou la schistosomiase génitale[10]) et les transmissions nosocomiales[11].

Les auteurs soulignent explicitement que leur propos ne consiste pas à suggérer que les comportements sexuels ne sont pas importants et que les changements de comportements ne devraient pas jouer un rôle dans les politiques de prévention du VIH. Ils affirment simplement que les différences de comportement ne permettent aucunement d'expliquer les variations extrêmement fortes de la prévalence du VIH entre l'Afrique subsaharienne et le reste du monde.

Malgré la rigueur et la pertinence de leur travail, il semble peu probable que celui-ci mette effectivement un terme définitif aux tentatives d'explication par les comportements sexuels, tellement le sujet passionne et alimente les représentations occidentales de l'Afrique. Toutefois, en montrant comment des raisonnements peu plausibles, des imprécisions et des erreurs peuvent avoir la vie longue au sein même du monde scientifique, ils envoient un avertissement fort et inquiétant concernant le conformisme aveugle qui y règne dans certains domaines.

1 - Lurie M, Rosenthal S, « Concurrent partnerships as a driver of the HIV Epidemic in sub-Saharan Africa ? The evidence is limited », AIDS Behav, 2010, 14, 1, 17-24
Lurie M et al., « Concurrency driving the African HIV epidemics : where is the evidence ? », Lancet, 2009, 24, 374, 9699, 1420

2 - Les résultats principaux de cette enquête ont été présentés à la Conférence internationale sur le sida à Vienne. Concernant plusieurs points abordés dans cet article, il serait trop long de résumer l'intégralité des résultats de l'analyse de Sawers et Stillwaggon ici. Pour une version détaillée, merci de vous reporter à leur article « Concurrent Sexual Partnerships Are Not the Driver of HIV Epidemics in Africa : A Systematic Review of the Evidence » publié dans le Journal of the International AIDS Society de septembre 2010. (l'article est également disponible à : http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1658155).

3 - Kretzschmar M, Morris M, « Measures of Concurrency in Networks and the Spread of Infectious Disease », Math Biosci, 1996, 15.133, 2, 165-95
Morris M, Kretzschmar M, « Concurrent Partnerships and the Spread of HIV », AIDS, 1997, 11, 5, 641-8

4 - Sawers et Stillwaggon, op. cit., p. 6.

5 - Le taux de transmission qu'utilisent Morris et Kretzschmar provient d'une étude sur un groupe de soldats thaïlandais dont 43 % souffraient d'autres MST facilitant la transmission du VIH. L'objectif même de l'étude était de comprendre les taux de transmission du VIH exceptionnellement élevés entre ces soldats et des travailleuses du sexe.

6 - Morris M, Kretzschmar M, « A Microsimulation Study of the Effect of Concurrent Partnerships on the Spread of HIV in Uganda », Mathematical Population Studies, 2000, 8, 2109-33, 124

7 - Dans la mesure où ces données sont d'ordre déclaratif, il peut évidemment exister un biais lié à la plus faible acceptabilité sociale de ce type de relations pour des femmes. Toutefois, la différence homme/femme est marquée et consistante sur l'ensemble des enquêtes.

8 - Les auteurs citent l'étude suivante : Auvert B et al., « Ecological and individual level analysis of risk factors for HIV infection in four urban populations in sub-Saharan Africa with different levels of HIV infection » AIDS, 2001, 15, 4, 15-30. Evidemment, de nombreuses autres études existent à ce sujet.

9 - Voir notamment : Abu-Raddad L et al., « Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa » Science, 2006, 314, 1603-6

10 - Voir notamment : Kjetland EF et al., « Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women » AIDS, 2006, 20, 593-600. Pour une excellente analyse du rôle des cofacteurs dans les épidémies africaines de VIH, voir : Stillwaggon E, AIDS and the ecology of poverty, Oxford University Press, 2006

11 - Voir notamment : Gisselquist D et al., « HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission », Internat J STDs and AIDS, 2002, 10, 657-66

# Santé publique, sciences sociales


60 **La recherche communautaire : une approche innovante à développer sans modération**
Emilie Henry, Bruno Spire

63 **Rien ne se fera sans les séropositifs**
Christophe Martet

64 **« Test and treat » : quid du dépistage ?**
Veronica Noseda, Vincent Douris

68 **Homo-bisexuels masculins au Sud : il est temps d'agir !**
Joseph Larmarange

71 **Commerce du sexe : quelles réponses face à la vulnérabilité des personnes ?**
Laurent Geffroy

75 **Vieillir avec le VIH : des besoins qui se confirment**
Sophie Fernandez, Adeline Toullier, Christian Andréo

78 **Lutte contre la stigmatisation et les discriminations : des discours à la réalité**
Othoman Mellouk

# La recherche communautaire : une approche innovante à développer sans modération

**Emilie Henry**
Coalition Plus
**Bruno Spire**
Aides et Inserm U912

**A Vienne, le séminaire sur la recherche en santé communautaire a réunit plus de 200 participants à une heure pourtant tardive d'une journée de conférence déjà bien remplie. Un grand nombre d'acteurs français tels que Aides, Sidaction et l'ANRS comptaient parmi les organisateurs aux côtés de partenaires canadiens. L'occasion d'échanger de manière ouverte et pas forcément consensuelle sur une nouvelle approche qui bénéficie d'un intérêt grandissant parmi les associations et les chercheurs.**

## Recherche communautaire : de quoi parle-t-on ?

Les Instituts de recherche en santé du Canada[1] définissent la recherche communautaire comme une recherche guidée par les besoins et les intérêts d'une communauté, répondant à des problèmes rencontrés ou identifiés sur le terrain par des acteurs communautaires, s'appuyant sur des méthodes de recherche scientifiquement éprouvées mais effectuées dans l'action avec les principes de participation et de collaboration communautaire. Un projet de recherche communautaire commence avec une question de recherche importante aux yeux de la communauté ; son objectif est de combiner les connaissances et la pratique pour aboutir à une transformation sociale qui permettra d'améliorer la santé des personnes. La recherche part donc du terrain et est clairement dirigée vers l'action, que ce soit dans le but de mettre en place de nouvelles initiatives de promotion de la santé ou des actions de plaidoyer pour répondre à un problème ou à un besoin.

La recherche communautaire est surtout une histoire de partenariat entre des chercheurs et des communautés. La notion de communauté se doit d'être clarifiée : nous pouvons retenir la définition proposée par Maguet et Calderon en 2007, à savoir « *des personnes, à un moment donné et dans un contexte donné, qui identifient qu'elles partagent une même problématique et décident de former ou de rejoindre un groupe pour agir collectivement, afin de surmonter les obstacles générés par cette problématique* »[2].

**L'étape la plus aboutie d'un partenariat est celle qui réunit un binôme de coinvestigation communautaire/chercheur autour d'un projet de recherche**

A la lueur des expériences et parfois des conflits passés, l'idée d'un partenariat entre communautés et chercheurs n'est pas sans provoquer des craintes. En ouverture du satellite, Charles Shamess, du HIV Treatment Network en Ontario, qui intervenait pour l'organisation canadienne Reach, y a répondu simplement : « *Le mot clef, c'est la confiance. Finalement, ce n'est pas vraiment différent de ce qu'on attend qu'il se passe dans une relation amoureuse : de la confiance et du respect mutuel.* »

Les conditions du partenariat doivent être pensées, négociées puis respectées par ses acteurs. Les partenariats sont alors susceptibles de prendre des formes diverses en fonction de l'objectif de la recherche ou encore des acteurs impliqués. Pour Hugues Fisher, présentant l'expérience du TRT-5, la recherche communautaire est ainsi davantage une approche qu'une méthodologie dont les contours seraient déjà clairement définis. L'étape la plus aboutie d'un partenariat est celle qui réunit un binôme de coinvestigation communautaire/chercheur autour d'un projet de recherche.

Mais l'implication des communautés peut prendre des formes diverses : la participation à l'identification des problèmes et des questions de recherche, au recueil de données, à l'analyse et l'interprétation des données, à la dissémination des résultats et encore à la transformation des savoirs en action. Avec la recherche en

santé communautaire, les personnes concernées peuvent enfin participer pleinement à l'identification de nouvelles stratégies à même d'améliorer leur santé et leur épanouissement.
Ce choix d'approche est compatible avec la qualité. La recherche communautaire se revendique comme une recherche à part entière, s'imposant la même rigueur scientifique que tout autre projet de recherche scientifique. Quand ils se déroulent dans des conditions de partenariat équitables, les projets de recherche communautaires peuvent même gagner en qualité grâce à des questions de recherche innovantes, une interprétation plus fine des données ou encore une meilleure valorisation des résultats et traduction des savoirs en action.

## Recherche communautaire : quelle valeur ajoutée ?

Pour le Professeur Yazdan Yazdanpanah, du Centre hospitalier universitaire de Tourcoing, déjà investi sur deux projets de recherche communautaire, les données cliniques et les modèles mathématiques sont assez clairs sur les directions à prendre pour maîtriser l'épidémie de VIH dans les prochaines décennies. Il reste pourtant d'importantes barrières économiques, sociales, juridiques ou encore politiques limitant l'accès au dépistage et au traitement. Ces questions, selon lui, pourront difficilement être résolues sans impliquer davantage les communautés dans les projets de recherche.
La recherche communautaire, parce qu'elle s'appuie sur l'implication des communautés à toutes les étapes de la recherche, favorise l'appropriation du projet de recherche et la traduction des savoirs en action de manière durable sur le terrain. L'étude de cas présentée par Emilie Henry, de la Coalition Plus, sur une étude menée à Douala auprès des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes par Alternatives Cameroun, une association camerounaise de défense des droits des minorités sexuelles, a ainsi débouché sur la mise en place de nouvelles actions plus adaptées aux besoins et aux réalités des participants à la recherche. Elle a aussi permis aux acteurs associatifs de se saisir des résultats de l'étude dans le cadre de leurs actions de plaidoyer et les ont amené à formuler de nouvelles questions de recherche à partir des problèmes rencontrés sur le terrain.
La recherche communautaire se traduit également par le renforcement de compétences des communautés impliquées (par exemple pour pouvoir participer à la formulation des hypothèses de la recherche). En face, le regard des chercheurs se modifie aussi, notamment sur la compréhension des enjeux propres aux communautés et sur l'interprétation et la contextualisation des données.
Parfois, les objectifs des chercheurs sont distincts de ceux des communautés impliquées (les chercheurs sont souvent surtout motivés par la publication d'articles dans les journaux scientifiques, et cet objectif peut sembler bien distant pour la plupart d'entre nous…). Toutefois, la volonté de mettre un terme à l'épidémie de VIH est partagée à la fois par les acteurs communautaires et les chercheurs. Se retrouver sur des terrains d'entente est donc possible ! De plus, les expériences présentées dans le cadre de ce séminaire ont montré que l'approche communautaire n'est pas forcément un frein à la publication. Elle peut même susciter plus d'intérêt, comme cela a été le cas pour l'étude menée à Douala sur les risques VIH qu'affrontent les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, qui a récemment été publiée dans la revue scientifique STI[3] et qui a servi de base à un éditorial du journal[4].

**L'environnement institutionnel doit s'adapter s'il veut laisser une chance aux projets de recherche communautaire de se développer**

## Une approche en question

A la suite des interventions, une table ronde rassemblant des chercheurs et des acteurs communautaires a permis d'identifier plusieurs enjeux soulevés par la recherche communautaire.
Les enjeux d'équité dans le partenariat ont été pointés par plusieurs intervenants. Certes, comme dans tout type de partenariat (dans le champ de la recherche comme au-delà), la négociation des conditions du partenariat est centrale. Il semble néanmoins difficile de les appréhender autrement que dans l'action, chaque situation de partenariat étant à priori unique. L'idée est donc d'apprendre en faisant et d'enrichir les expériences à venir de celles en cours. Si la recherche communautaire n'est pas une recherche au rabais, un investissement réel des communautés suppose le renforcement des capacités des acteurs communautaires. Tout partenariat doit être basé sur l'équité.
Comme le souligne Morenike Ukpong, du New HIV Vaccine and Microbicide Advocacy Society (Nigeria), les communautés sont souvent dans un processus d'apprentissage de la collaboration. Elles doivent donc être outillées pour être en mesure de dire non. Le renforcement des capacités doit être pensé comme un objectif qui nécessite des moyens. Pourtant, force est de constater qu'il existe encore peu de dispositifs pour faire financer ces lignes budgétaires dans les canevas des organismes finançant la recherche. Or ces activités sont également difficilement finançables dans le cadre d'appels d'offre destinés aux associations car elles sont considérées comme trop ciblées « recherche » ou pas assez appliquées. L'environnement institutionnel doit s'adapter s'il veut laisser une chance aux projets de recherche communautaire de se développer. Sans pour autant que la rigueur et la qualité scientifique des projets soit diminuée, une souplesse est nécessaire dans les canevas de demandes de financement, les comités scientifiques statuant sur les projets devraient être sensibilisés à ces nouvelles approches.
L'équilibre peut paraître délicat entre le développement de la recherche communautaire et la place des chercheurs en sciences sociales. Mais en renversant le raisonnement, la recherche communautaire, le plus souvent appliquée et portant essentiellement sur les aspects sociaux du VIH, peut aussi être vue

comme un moyen de revaloriser la place des sciences humaines et sociales dans la recherche sur le VIH/sida.
Une autre question récurrente est celle de la définition de la ou des communautés. Qui se cache derrière la communauté ? Comment s'assurer de la représentativité des acteurs avec lesquels on travaille ? Pour Vinh-Kim Nguyen, clinicien et anthropologue canadien, il est notamment important d'avoir à l'esprit les inégalités susceptibles de naître de la recherche et pouvant parfois générer la violence. S'il est important pour les résultats de la recherche de caractériser les acteurs avec lesquels on travaille, est-ce le rôle des chercheurs d'intégrer les « invisibles » ou de chercher à constituer des communautés quand celles-ci n'existent pas à priori ?
Vinh-Kim Nguyen a également insisté sur la naïveté à penser que la recherche peut influencer les politiques. Il existe en effet des politiques d'intérêts qui s'opposent à la traduction du savoir en action. C'est parce qu'elles le savent que les communautés sont investies depuis le début de la lutte contre l'épidémie dans des actions de plaidoyer et de lobbying. Ces actions porteront d'autant plus leurs fruits que la collaboration entre chercheurs et communautaires sera forte et que les acteurs communautaires seront familiers avec les questions et les projets de recherche et s'en seront appropriés les résultats.

**Sans contourner des questions importantes mais pour éviter de tourner en rond, il est aujourd'hui nécessaire de passer à l'action**

## Quel avenir pour la recherche communautaire en France ?

Alors que nos homologues canadiens ont une expérience déjà ancienne sur la recherche communautaire, l'intérêt pour la recherche communautaire et les premières expériences via la mise en place de projets de recherche communautaire sont plus récents en France. Dès 1996 et l'arrivée des traitements antirétroviraux, les communautés ont largement investi le champ de la recherche et les différents comités de l'ANRS. Néanmoins, si des représentants associatifs issus des communautés touchées par le VIH ont joué un rôle fondamental dans le respect des droits des personnes vivant avec le VIH et ont su orienter les projets de recherche dans le sens de l'intérêt et des besoins de ces personnes, il n'existait pas de collaboration formelle entre chercheurs et communautés sur les projets de recherche en dehors de la mobilisation des participants à la recherche.
Pour Jean-François Delfraissy, le directeur de l'ANRS, qui s'exprimait en ouverture du satellite, il est vraisemblable que des pas importants seront franchis dans cette direction au cours des prochaines années. Plusieurs projets de recherche communautaire sont déjà financés par l'ANRS. Le projet COM'TEST, qui cherche à évaluer la faisabilité d'une nouvelle forme de dépistage réalisée par des intervenants communautaires à l'aide de tests rapides, a produit ses premiers résultats. Le projet DRAG, qui cherche à valider l'hypothèse selon laquelle une nouvelle forme de dépistage du VIH à l'aide de tests rapides pourrait apporter des bénéfices importants en santé publique, a été initié en 2010. L'association Aides est co-investigatrice de ces deux projets de recherche biomédicale et communautaire[5].
Dans le cadre de la recherche au Sud, l'ANRS et Sidaction soutiennent un projet de recherche de la Coalition Plus sur la question du partage du statut sérologique menée par des organisations communautaires et des chercheurs dans trois pays africains (Mali, Maroc et République démocratique du Congo). L'envie de penser et d'élaborer de nouveaux projets est présente à la fois chez les acteurs communautaires et chez certains chercheurs. Un groupe de travail sur la recherche communautaire a d'ailleurs récemment été créé à l'ANRS. Sans contourner des questions importantes mais pour éviter de tourner en rond, il est aujourd'hui nécessaire de passer à l'action, de penser, d'élaborer et de porter des projets communs dans un environnement institutionnel soutenant.

1 - www.cihr.gc.ca/f/25835.html

2 - Maguet O, Calderon A, « Aides, une réponse communautaire à l'épidémie de sida », Pantin, Aides, 2007

3 - sti.bmj.com

4 - Henry E et al., « Factors associated with unprotected anal intercourse (UAI) among men who have sex with men (MSM) in Douala, Cameroun », Sex Trans Inf, 2010, 86;136-140

5 - Pour plus d'information sur ces deux projets, allez sur http://depistage.aides.org

# Rien ne se fera sans les séropositifs

Christophe Martet
yagg

**La lutte contre le sida ne peut être dissociée du combat pour les droits humains. Il aura fallu 18 conférences internationales, sur une période de presque 30 ans depuis l'apparition du sida, pour prendre en compte la dimension humaine du combat contre cette épidémie meurtrière.**

A Vienne, les personnalités et les leaders ont insisté sur les progrès accomplis : 5,2 millions de malades sont aujourd'hui traités. « Qui aurait pu imaginer cela il y a encore quelques années ? », a-t-on pu entendre dans la plupart des discours. Je répondrais : les activistes.

## Retour en 1994

Une des toutes premières fois où l'accès aux traitements fut mentionné, c'était à Paris, en 1994, à l'occasion du sommet des chefs d'Etat et de gouvernement organisé par Simone Veil. En marge de ce sommet, plusieurs associations, dont Act Up-Paris, avaient organisé celui des associations activistes de personnes atteintes, où la question des traitements fut posée. Tout nous fut opposé : le coût des traitements, l'absence de structures de soins dans les pays pauvres, la non observance des malades, le marché noir... Tous ces « obstacles » ont été, heureusement, levés.

Même si je suis particulièrement heureux du résultat, je ne peux me satisfaire de ces chiffres de mise sous traitement, 16 ans après cette réunion de Paris. Deux tiers des malades qui en auraient besoin n'y ont pas accès et beaucoup vont mourir.

**Vienne aura été la conférence d'une occasion manquée, celle de regarder en face l'épidémie chez les LGBT et plus particulièrement chez les gays**

## Traitement

D'une conférence à l'autre, les acronymes évoluent. A Mexico, en 2008, la conférence découvrait TasP (*Treatment as Prevention*). A Vienne, bienvenue à TISP (Treatment IS Prevention). Les études qui montrent que le traitement, en diminuant très fortement la charge virale, évite des nouvelles infections, se multiplient (mais portent toutes sur les transmissions hétérosexuelles). Avec une politique volontariste de dépistage et de traitement, nous avons les moyens de casser la dynamique de l'épidémie.

## Droits humains

Mais on en revient au thème de cette conférence, les droits humains. Avec toute la meilleure bonne volonté et les moyens du monde, et les grands bailleurs de fonds ne manquent ni de l'une ni des autres, la bataille ne sera pas gagnée sans les personnes atteintes. Car la stratégie TISP leur fait porter toute la responsabilité de la prévention : vous devez vous traiter, pas forcément parce que vous en avez besoin, mais pour protéger les autres. Cette stratégie, que certains considèrent cependant complémentaire des méthodes efficaces et connues de prévention (capote, circoncision...), ne pourra pas réussir sans une transformation radicale, qui commencera par la suppression de toutes les lois qui criminalisent la transmission, voire même le non dévoilement du statut sérologique.

Comment peut-on mettre en place une politique efficace de Test and Treat (testez-vous, traitez-vous) si les individus ont peur de s'exposer à la stigmatisation et aux discriminations ? Je ne dis pas qu'il ne faut rien faire. Au contraire, si nous gagnons sur le terrain des droits humains, pour les femmes, pour les usagers de drogues, pour les trans', les gays, les jeunes, nous aurons encore montré que la lutte contre le sida est universelle et dépasse la question médicale.

## Occasion manquée

Dernière réflexion. Vienne aura été la conférence d'une occasion manquée, celle de regarder en face l'épidémie chez les LGBT et plus particulièrement chez les gays (nommés MSM, Men who have Sex with Men). Les chiffres ont beau montrer que dans les pays riches comme dans les pays du Sud, les homos paient un très lourd tribut à l'épidémie, seules 2 % des communications ont été consacrées à cette question. Cela tient en partie aux objectifs que se fixent les organisateurs de ces conférences internationales. En invitant des vedettes (Annie Lennox) et des personnalités (Bill Gates, Bill Clinton), elles offrent aux médias des images mémorables. Mais pour ne pas perdre leur intérêt, elles doivent renouveler le casting et le scénario tous les deux ans. Les gays étaient au centre de la scène à Mexico. A Vienne, ils sont (presque) restés en coulisses.

# « Test and treat » : quid du dépistage ?

**Veronica Noseda**
**Vincent Douris**
Sidaction (Paris)

**Une des fonctions essentielles des conférences mondiales est de forger un consensus sur les mesures prioritaires à mettre en place pour endiguer l'épidémie. Cela se traduit bien souvent par l'élaboration de mots d'ordre qui s'imposent comme évidences répercutées jusqu'aux conférences suivantes. Si en 2008, à Mexico, la stratégie de « multi-prévention » incluant les traitements constituait ce mot d'ordre repris par tous, on a assisté, à Vienne, à la consécration de l'option biomédicale.**

Julio Montaner, président de l'IAS, s'est évertué à rappeler tout au long de la conférence que « Treatment is prevention », à savoir que non seulement les ARV ont toute leur place dans des stratégies combinées, mais qu'en eux-mêmes ils jouent LE rôle prépondérant.

Mais sans dépistage, pas de traitement. On connaît bien les données relatives à la prise en charge tardive en France[1] ; les chiffres concernant les autres pays d'Europe et les Etats-Unis (en moyenne, un tiers des diagnostics surviendrait à un stade avancé de la maladie) sont tout aussi inquiétants.

Une seule session orale de la conférence portait cependant sur le dépistage, mais, fort heureusement, une importante sélection de posters venait combler cet « oubli ». Deux questions traversent les recherches et programmes présentés : le dépistage en routine, recommandé aux Etats-Unis par le *Center for Disease Control* et en France par la Haute autorité de santé, est-il faisable et efficace ? Mais aussi, quels sont les modes les plus à même de toucher les publics particulièrement exposés au risque de contamination ?

## Un éventail de stratégies

La première stratégie vise l'élargissement, sinon la généralisation, de la proposition de dépistage, à l'initiative d'un personnel soignant le plus souvent, dans des lieux et dispositifs de soins non dédiés au dépistage du VIH. Deux types de questions apparaissent au fil des communications sur ce sujet : ces programmes sont ils faisables, acceptables, et emportent-ils un fort niveau de satisfaction ? Par ailleurs, permettent-ils de toucher des personnes qui ne l'auraient pas été eu égard à leur « profil de risque » au regard du VIH ? Deux études[2] menées à Londres portant sur la mise en œuvre de programmes de dépistage au sein de services d'urgence, de soins aigus, ambulatoires ou encore primaires indiquent une attitude globalement positive des personnels soignants.

**L'enjeu des programmes en « opt out » réside dans la possibilité d'atteindre des individus qui n'auraient pas été dépistés au regard de signes cliniques ou sur l'identification d'éléments d'exposition au VIH**

Ces derniers manifestent néanmoins des inquiétudes quant à un éventuel impact négatif sur l'organisation des services et expriment le besoin de bénéficier de formations spécifiques pour renforcer leurs compétences dans le domaine. A ce titre, notons la présentation d'un livret sur le dépistage du VIH[3], comprenant une version en ligne, qui aborde les informations de base sur le VIH et la pratique du dépistage et permet aux médecins spécialistes du VIH de sensibiliser leurs collègues à la problématique du dépistage.

Du côté des patients, ces différentes recherches semblent toutes confirmer un fort taux d'acceptabilité du test, d'autant plus si celui-ci est proposé par un personnel médical[4]. D'autres enquêtes menées aux Etats-Unis et en France cherchent à déterminer la pertinence de la proposition systématique du dépistage par rapport aux « profils de risque » des personnes testées. L'enjeu des programmes en « opt out » réside dans la possibilité d'atteindre des individus qui n'auraient pas été dépistés au regard de signes cliniques ou sur l'identification d'éléments d'exposition au VIH. Or, certains auteurs[5] concluent que la routinisation permet en effet de toucher des personnes séropositives sans

« profil de risque » particulier, qui elles-mêmes n'identifient pas de facteurs de risque ou qui, encore, ne présentent aucun symptôme. Ce qui ne signifie pas pour autant que ce type de programmes n'atteigne pas des personnes ressortissant plus fréquemment à des groupes fortement exposés au VIH, ce que montrent deux études[6] réalisées en Californie et en Ile-de-France.

## Les pharmacies mobilisées sur le dépistage

Dans une moindre mesure, les pharmacies sont aussi mobilisées en vue de généraliser l'accès au dépistage. C'est le cas au Pays basque espagnol et en Catalogne, où plus de 50 pharmacies ont participé à deux programmes[7], offrant la possibilité aux clients de se faire dépister sur place. Ce type de démarche est bien accepté tant par les clients que par les pharmaciens, ce que confirment les résultats d'une expérience analogue mise en place aux Etats-Unis[8] : elle montre un niveau élevé de faisabilité, de réceptivité et de satisfaction, et permet d'avancer que ce type d'initiative parvient à toucher des personnes qui ne l'auraient pas été par des dispositifs plus classiques.

Dans le même ordre d'idée, des journées ou semaines du dépistage sont présentées. Il ressort du bilan de deux programmes ougandais[9] que ces moments de banalisation de l'offre peuvent contribuer à normaliser et à démystifier le dépistage. D'autres interventions réalisées en Italie et à Taiwan[10] semblent moins concluantes. Leur évaluation suggère un manque d'attractivité, bien que le dispositif mis en place à Taiwan ait bénéficié d'une forte promotion, de la mise en place d'un site dédié et de la publication de matériel spécifique : moins de la moitié des répondants se sont dit prêts à se rendre sur site pour être dépistés.

Des événements festifs sont aussi le cadre de mobilisation en faveur du dépistage. Les tests salivaires pourraient constituer un outil particulièrement adapté à ces contextes, comme le souligne une enquête de faisabilité[11] relative à l'usage de tests salivaires du VIH lors d'un festival de musique en Hongrie. Les *Gay prides* semblent aussi des occasions propices pour atteindre un public important. Une étude brésilienne[12] présente le travail de partenariat préalable à l'implantation de 23 programmes de dépistage menés lors de ces manifestations en 2009, nombre que l'auteur espère voir croître pour atteindre l'ensemble des *Gay prides* du pays. Un travail de partenariat important a été également détaillé dans un poster[13] décrivant la mise en œuvre des premières « *testing weeks* » organisées en Allemagne en direction d'hommes homo ou bisexuels à l'automne 2009. Elles ont regroupé des projets de différentes natures dans plus de 50 villes : certains ancrés dans des centres de soin, d'autres au sein d'associations de lutte contre le sida, d'autres, moins nombreux, mais que l'association souhaite développer, en saunas, bars, aires de parking ou encore bus de dépistage. Ce sont autant de configurations et de sites qui ont nécessité le développement de standards d'action et d'évaluation adaptés.

**Des événements festifs sont aussi le cadre de mobilisation en faveur du dépistage. Les tests salivaires pourraient constituer un outil particulièrement adapté à ces contextes**

## Le dépistage au plus près du lieu de vie

La majeure partie des projets précédents s'adressent à la population générale, quand d'autres cherchent à toucher les personnes les plus exposées, parfois au plus près de leurs lieux de vie.

Des expériences en bus mobiles sont ainsi présentées, dans des contextes aussi disparates que la Papouasie - Nouvelle-Guinée, le Congo-Brazzaville, l'Italie, la Zambie ou encore le Pérou. Une étude portugaise[14] conclut à la complémentarité de deux dispositifs, l'un mobile, l'autre non, qui fournissent la même qualité de service tout en touchant des populations différentes. Dans le même ordre d'idée, des interventions de dépistage mobile[15] sont promues au Maroc sous le slogan « *You can do it everywhere* », lequel illustre bien la volonté de sortir le dépistage de ses cadres habituels.

Cette stratégie se rapproche de celle dite à domicile, développée dans un certains nombre de pays africains, parfois retenue comme stratégie nationale, comme au Malawi. En Afrique du Sud, les résultats de certains de ces programmes[16] sont encourageants : le dépistage est accepté par les trois quarts des personnes auxquelles il est proposé, et cette démarche permet de toucher une majorité de personnes jusque là jamais dépistées. Les médias peuvent grandement contribuer à l'amélioration du taux d'acceptation par les populations, comme l'atteste la discussion d'une expérience menée au Kenya[17].

En Europe, certaines stratégies tablent sur des centres identifiés par « population cible ». Le Checkpoint de Barcelone, qui a présenté un bilan triennal de ses activités[18], détecte ainsi près de 60 % des séropositivités parmi les gays de cette ville. Dans le cadre d'une épidémie particulièrement active, ces données soulignent que ce dispositif permet non seulement d'atteindre les personnes les plus à risque d'exposition, mais aussi de les toucher tôt après infection. Dans le même ordre d'idée, le dispositif de dépistage « hors les murs » ANRS-Com'Test s'est déployé dans cinq villes de France et a permis de dépister 342 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Deux communications[19] ont porté l'une sur les premiers résultats onze mois après le début de l'action et l'autre sur le programme de formation du personnel non médical ayant réalisé les tests. Les auteurs indiquent un très fort taux de satisfaction des usagers du programme, quand un peu plus de la moitié déclarent qu'ils choisiraient certainement ce dispositif à l'avenir.

## Actions de dépistages dans les lieux homos

Poursuivant le même objectif, certaines équipes organisent des actions de dépistage dans des bars ou saunas homos. Entre 2006 et 2009, un programme de dépistage du VIH et de vaccination contre les hépatites A et B a été mis en œuvre

dans 4 saunas gays de Barcelone. Le *counselling* pré-test et le test lui-même étaient réalisés sur site, les résultats rendus le lendemain dans les locaux de l'Agence publique de santé de Barcelone. L'évaluation de cette initiative[20] semble prometteuse. En 2009, l'ensemble des personnes séropositives sont venues chercher le résultat du test. L'équipe note qu'un cinquième des participants ne s'étaient jamais fait dépister auparavant, y compris parmi les personnes découvrant leur séropositivité, qui représentent près d'un dixième des personnes dépistées. A Singapour, l'examen d'un autre programme de même nature[21] démontre la pertinence de cette approche. Enfin, de rares communications portent sur l'usage d'Internet pour la remise de résultats et sur l'usage d'autotests. Une équipe du service de santé publique d'Amsterdam a évalué le programme *Man to Man*[22], proposant le *counselling* et la remise de résultats en ligne. Selon leur profil, les consultants du site peuvent être orientés vers un laboratoire pour un dépistage VIH et IST. Les résultats de ces tests sont mis en ligne de manière sécurisée. Trois types de réponse sont donnés : 1. Tous les résultats sont négatifs ; 2. Un test au moins est positif ; 3. Un test au moins n'est pas valide. La quasi-totalité des personnes testées ont obtenu leurs résultats en ligne et la quasi-totalité des personnes ayant reçu un résultat positif pour l'une des IST au moins ont bénéficié d'un suivi médical approprié. Parmi les personnes dépistées, un tiers ne s'étaient jamais rendues en centre de dépistage auparavant. Selon les auteurs, la mise en ligne des résultats positifs pourrait accroître davantage l'acceptabilité, et ce type de programme constitue une stratégie additionnelle à celles existantes.

Les conclusions d'une revue de la littérature[23] relative aux politiques nationales sur les autotests ont permis d'affirmer qu'ils ne sont à ce jour autorisés dans aucun pays et qu'il existe différents freins quant à leur disponibilité : peurs des décideurs, intérêt des laboratoires pharmaceutiques mais aussi haut niveau de stigmatisation associé au VIH. Une étude néerlandaise[24] sur l'usage effectif d'autotest souligne le très faible recours à cet outil, mais encourage les professionnels de santé à sa prise en compte et plaide pour le développement d'interventions de soutien à cet égard.

Deux enquêtes relatives à l'acceptabilité de ce moyen de dépistage, l'une réalisée en Argentine[25] auprès d'hommes gays et l'autre au Kenya[26] auprès de personnel soignant, ont également fait l'objet de présentations. Les participants estiment que les autotests fournissent un moyen de surmonter les peurs associées au risque de stigmatisation du VIH, mais, dans les deux études, se prononcent plus favorablement pour une réalisation ou une confirmation au sein de centres dédiés.

Enfin, une étude menée en Espagne[27] sur la réalisation d'autotests sous supervision d'un *counsellor* montre que la quasi-totalité des participants ont pu réaliser un test valide. Cependant, les conclusions d'une autre recherche[28] menée dans le même cadre semblent nuancer ces données : sur un second échantillon de personnes, 91,4 % ont pu réaliser un test valide, mais seules 84,8 % ont pu interpréter les résultats de manière correcte. Prudent, l'auteur conclut à la faisabilité d'autotests sous la supervision d'un *counsellor* et pense qu'il est possible de renforcer le taux d'utilisation et d'interprétations correctes par la simplification de la procédure et des instructions fournies.

L'ensemble de ces programmes, souvent innovants et instructifs, doit nous conduire à revoir certains freins au développement du dépistage et nous permettre de formuler de nouvelles propositions qui puissent contribuer à réduire le nombre de personnes ne connaissant pas leur statut sérologique.

**De rares communications portent sur l'usage d'Internet pour la remise de résultats et sur l'usage d'autotests**

1 - Une personne sur deux découvre sa séropositivité à un nombre de CD4 inférieur à 350/mm³, à savoir en dessous du seuil recommandé pour la mise sous ARV (données FHDH ANRS CO4) ; on estime à 50 000 le nombre de personnes qui ignorent leur séropositivité (Rapport Yéni 2010)

2 - Thornton A, « Patients and staff attitudes towards routine HIV testing programmes in general healthcare settings in London, UK », THPE0294
Rayment M, « HIV testing in non-traditional testing - the HINTS study », THPE0280

3 - Lowbury R, « Increasing HIV testing by non-HIV specialists : the role of HIV specialists as "champions" », CDC0680

4 - Voir aussi Bone J, « Making HIV testing in the emergency department work : getting to "Yes" », TUPE0286
Yeboue JJ, « HIV voluntary counselling and testing (VCT) in the emergency room at a district hospital : a pilot study of the opt out strategy in Ivory Cost », CDC0419

5 - Calderon Y et al., « Predictors of women newly diagnosed with HIV in a urban Emergency Department (ED) cohort », TUPE0266
Calderon Y et al., « Predictors of early diagnosis of HIV in a emergency department (ED) cohort », CDC0682
Gallucci A et al., « Perceived HIV risk by patients in a emergency room setting », CDC0480
Hare CB et al., « Identification of unique HIV-infected patient populations using HIV testing strategies in the emergency department », CDC0633

6 - Sattin R et al., « Characteristics of HIV positive patients detected through a combined program of opt-out routine screening and targeted testing in a Southeastern United States Emergency Department », MOPE0447
Wilson d'Almeida K et al., « Feasibility and patients acceptance of routine HIV screening in Emergency Department (EDs) of Paris urban area (ANRS study n° 95008) », THPE0292

7 - Zulaica D et al., « A new approach to increase HIV serostatus knowledge in the Basque country, Spain : rapid HIV test provided in pharmacies », THPE0277 ;
Giménez Masat A, Rifa Vilaro A, « Early detection of HIV using rapid tests in pharmacies », THPE0290

8 - Calderon Y et al., « Results from a rapid HIV testing and counseling program in a New York City pharmacy », MOPE0411

9 - Namusoke E et al., « Using outreach testing events to test more children for HIV : a world AIDS day experience », CDE1055 ; Blackham J, Adongo L, « Demand driven open-air testing in villages in Northern Uganda can significantly improve uptake », CDC0639

10 - Altini P et al., « Use of rapid test in general population : eight years experience », THPE0297 ; Twu SJ « The evaluation of "627 HIV testing day" Campaign », CDC0676

11 - Ujhelyi E et al., « VCT experiences with OraQuick advance rapid HIV-1/2 rapid saliva antibody test in the largest European summer rock festival (Sziget festival) Budapest, Hungary, 2009 », CDC0417

12 - Bruck de Freitas K et al., « STD/AIDS prevention in gays, lesbians, bisexuals, transvestites and transsexuals pride parades : the Brazilian experience in fostering rapid testing », CDC0653

13 - Kuske M, « HIV and STI testing weeks within a nationwide MSM prevention campaign as innovative approach to community based testing », CDC0806

14 - Menarte R, Henriques M, « A mobile model of VCT : is it an alternative to the attendance at a HIV/VCT center ? », CDC0685

15 - Karkouri M et al., «"You can do it everywhere" VCT : the HIV testing briefcases or taking VCT into the streets », MOPE0435

16 - Tabana H et al., « Home-based HIV counseling and testing in a rural community in South Africa : an intervention reaching more women than men », MOPE0418

17 - Barasa B et al, « Home-based HIV testing and counseling : an innovative strategy for reducing the HIV testing gap », MOPE0420

18 - Pulol F et al., BCN Checkpoint : a three experience (2007-2009) of a community based centre for men who have sex with men in Barcelona shows high effectiveness in HIV detection, THPE0279
Meulbroek M et al., « A community-based centre for HIV detection in Barcelona shows that most cases detected in MSM are early stage infections », THPE0375

19 - Le Gall JM et al, « Peer prevention and HIV testing : the ANRS-Com'test project, France. Training Aides's non medical community actors (CA) to do rapid HIV testing and strengthen HIV prevention intervention with men who have sex with men (MSM) », MOPE0475
Champenois K et al., « Community-based HIV testing in non-medical setting for men who have sex with men (MSM), results of a pilot project : ANRS-Com'test », MOPE0459

20 - Garcia de Olalla P, « HIV testing at 4 bathhouses in Barcelona City, Spain », MOPE0446

21 - Lo D et al, « Venue based HIV testing in gay saunas, clubs and bars – 3 year experience », CDC0310

22 - Koenkenbier R et al., « Testing threshold to zero – usability and acceptability of online testing for HIV and STI », CDC0660 ; et THAC0206

23 - Rotheram M, « Rapid, consumer controlled testing without third party counseling or test interpretation », MOPE0422

24 - Zuure F et al., « Usage of self-tests for HIV and STI in the general population versus sexual risk groups », MOPE0438

25 - Balan I et al., « Acceptability of rapid HIV home testing among gay men in Buenos Aires », THPE0284

26 - Kalibala S et al., « Feasibility and acceptability of HIV self-testing among healthcare workers : results of a pilot program in two hospitals in Kenya », WEPDC205

27 - Belza MJ et al., « Supervised rapid blood-based rapid-testing ; a valuable alternative to the use of saliva by HIV testing programs with no medical or nursing staff », CDC0658

28 - De la Fuente L et al., « Are participants of a street-based HIV testing program able to perform their own rapid test and interpret the results ? », THPE0281

# Homo-bisexuels masculins au Sud : il est temps d'agir !

**Joseph Larmarange**
CEPED, IRD

La problématique des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) en Afrique avait émergé lors de la conférence de Bangkok[1] en 2004. La conférence de Toronto en 2006 avait bousculé, quant à elle, l'idée selon laquelle l'épidémie de sida au Sud serait seulement hétérosexuelle[2]. A Mexico[3,4] en 2008, le nombre d'études épidémiologiques avait augmenté, permettant ainsi de confirmer le fait que les HSH étaient, y compris dans les pays à faibles et moyens revenus, particulièrement touchés par le VIH. A cela s'ajoutent leur faible prise en compte dans les programmes de lutte contre le sida et une criminalisation et une stigmatisation de l'homosexualité très fortes dans de nombreux pays.

En 2010, le constat n'a guère changé (lire encadré page 70). Pourtant, mettre en place des actions visant ces populations constitue l'une des clés pour lutter contre l'épidémie.

## Le constat épidémiologique n'a pas changé

Une nouvelle méta-analyse[5] a été présentée à la fois lors de la pré-conférence du Global Forum on MSM & HIV et en session[6] pendant la conférence. Cette étude a utilisé les données de 133 enquêtes épidémiologiques portant sur 50 pays. Les auteurs distinguent quatre scénarios épidémiologiques (voir carte) en tenant compte du poids des HSH dans l'épidémie et de leur situation relative par rapport aux usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI).

Dans le scénario 1, les rapports entre hommes constituent le principal mode de transmission du VIH. Cette situation se retrouve en Amérique latine et dans les Caraïbes qui présentent des épidémies concentrées.

Le scénario 2 correspond à des épidémies concentrées qui se diffusent majoritairement parmi les UDI, les HSH constituant une seconde population vulnérable, présentant des prévalences du VIH largement supérieures à celles en population générale mais deux à cinq fois inférieures à celles des UDI. Ce scénario s'observe dans les pays d'Europe de l'Est et en Russie.

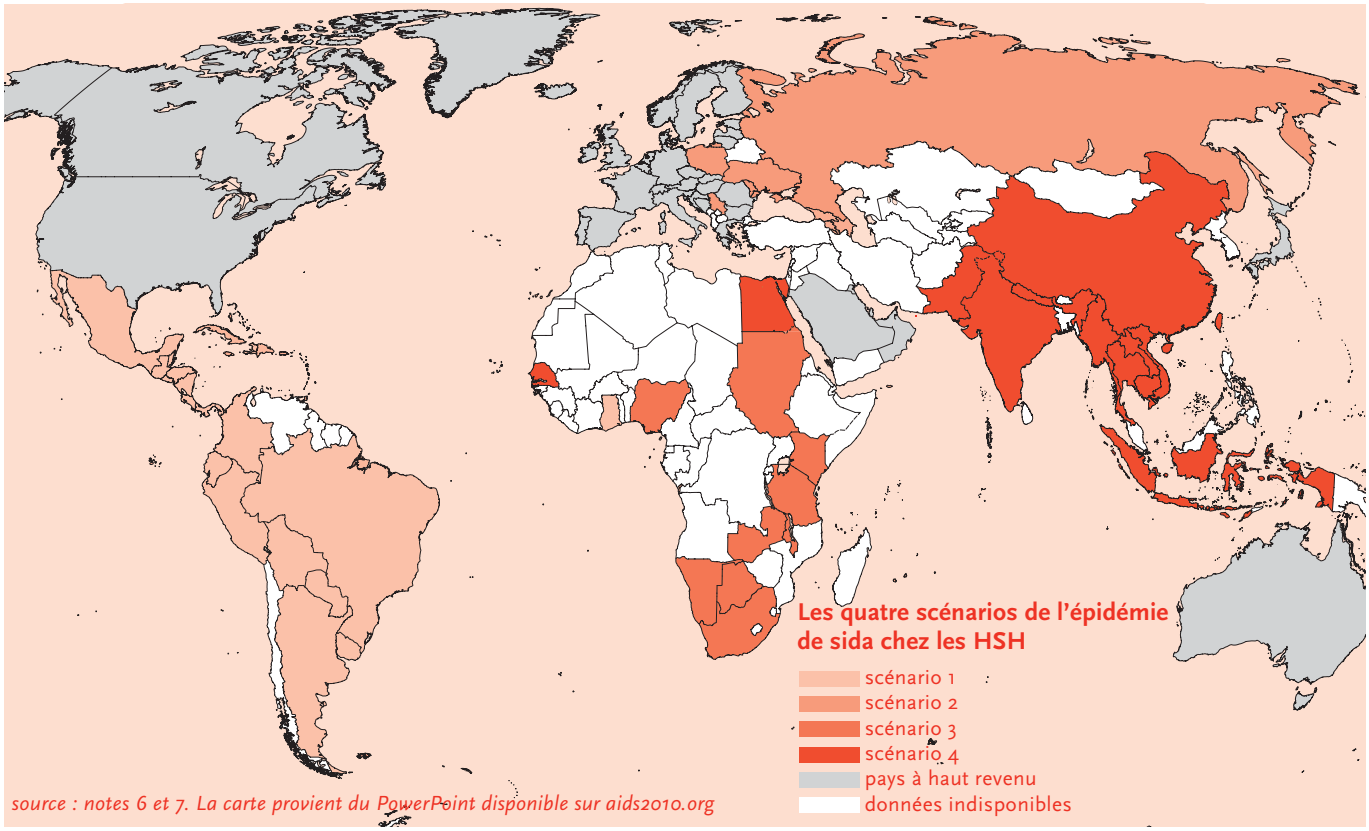
**Mettre en place des actions visant ces populations constitue l'une des clés pour lutter contre l'épidémie**

Le scénario 3 est typique des pays d'Afrique de l'Est et d'Afrique australe. L'épidémie parmi les HSH est concomitante avec des prévalences du VIH élevées en population générale. Dans ces contextes d'épidémie généralisée, la prévalence du VIH parmi les HSH n'est pas systématiquement plus élevée comparativement au reste de la population.

Le scénario 4, que l'on rencontre essentiellement en Asie, correspond à des épidémies où les transmissions homosexuelles, hétérosexuelles et par utilisation de drogues injectables contribuent toutes les trois de manière significative à la propagation de l'épidémie.

La situation est moins tranchée pour l'Afrique de l'Ouest et du Nord et le Moyen-Orient, en raison d'un nombre limité de pays pour lesquels des données sont disponibles. L'Egypte et le Sénégal présentent ainsi un scénario 4. La prévalence du VIH y est peu élevée (< 1 %) mais non négligeable en population générale et les HSH sont particulièrement touchés, tout comme les UDI. Le Ghana est classé scénario 1. Comme au Sénégal, la prévalence en population générale est faible (< 2 %), mais l'usage de drogue y joue un rôle moins important dans la propagation de l'épidémie. Enfin, le Nigeria et le Soudan sont classés avec les pays d'Afrique australe (scénario 3), présentant une épidémie généralisée en population générale à des niveaux cependant plus faibles (< 5 %) que dans les pays africains situés plus au Sud.

La situation avait déjà été mise en évidence il y a deux ans[4] : les HSH sont faiblement pris en compte dans les programmes de lutte contre le sida des pays à faibles et moyens revenus. Dans les pays à épidémie concentrée (scénarios 1, 2 et 4), seules 3,3 % des dépenses totales de prévention concernent des actions ciblant les HSH alors que ces derniers constituent l'un des principaux groupes affectés par le VIH. Dans les pays à épidémie généralisée (scénario 3), cette pro-




*source : notes 6 et 7. La carte provient du PowerPoint disponible sur aids2010.org*

portion chute à 0,1 % alors que le nombre d'HSH infectés est loin d'être négligeable.

## Les actions visant les HSH et leur impact en population générale

S. Baral[6] a présenté les résultats de projections réalisées sur le Pérou, l'Ukraine, le Kenya et la Thaïlande (représentant respectivement les scénarios 1 à 4). Utilisant un modèle mathématique dénommé « Goals », S. Baral et ses collaborateurs ont estimé l'évolution des nouvelles infections à VIH dans l'ensemble de la population selon le niveau de couverture des interventions ciblant les HSH, à savoir des actions de promotion et de diffusion du préservatif masculin, des interventions comportementales au niveau communautaire et un accès aux ARV pour les HSH infectés en tenant compte de la baisse d'infectiosité liée aux ARV. Les auteurs ont envisagé trois situations : aucune action ciblant les HSH, situation actuelle stable, 100 % des HSH couverts. Pour les scénarios 2 et 4, les auteurs ont également simulé une couverture de 100 % des HSH combinée à une couverture de 60 % des UDI.

Au Pérou, pays où les HSH constituent le principal moteur de l'épidémie, une meilleure couverture permettrait de stabiliser, voire d'entamer une baisse, des nouvelles infections en quelques années. En Ukraine (scénario 2), une meilleure prise en compte des HSH dans les actions de lutte contre le sida accélérerait significativement la baisse des nouvelles infections, baisse qui serait extrêmement rapide si les actions visant les HSH étaient couplées à une couverture de 60 % des UDI. Au Kenya, qui présente une épidémie généralisée, l'impact en population générale des actions visant les HSH est également visible, bien que proportionnellement moins important que dans les autres pays. En Thaïlande, comme en Ukraine, une baisse rapide des nouvelles infections s'observe en combinant à la fois des actions de prise en charge des HSH et des UDI.

**Des actions orientées spécifiquement auprès des HSH ont un impact sur l'épidémie à l'échelle nationale en population générale**

Des résultats similaires ont été présentés[7] sur des simulations à moyen terme jusqu'en 2031. K. Case et coll. ont utilisé le même type de modèle pour estimer l'évolution des nouvelles infections à VIH et des décès liés au sida en prenant en compte l'élargissement de l'accès aux ARV, leur impact sur la transmission du VIH et l'effet de plusieurs types d'interventions (circoncision masculine, élargissement du dépistage, programmes ciblant des populations spécifiques, accès au préservatif, etc.). En Afrique du Sud, les actions ayant le plus impact sont l'accès aux ARV, la circoncision masculine et le dépistage volontaire. En Chine, les actions les plus efficaces sont en premier lieu l'accès aux ARV, puis les actions de prévention HSH puis les programmes ciblant les UDI. Dans ces deux pays, c'est la combinaison de l'ensemble des actions de prévention et de l'élargissement aux ARV qui permet d'obtenir un impact maximal tant en matière de nouvelles infections que de décès. Plus précisément, un accès élargi aux ARV aurait un impact majeur sur la baisse du nombre de décès dans un premier temps tandis que ce seront les actions de prévention qui permettront de prolonger cette baisse dans un second temps.

## Qu'attendons-nous pour agir ?

Au final, la principale nouveauté est la mise en évidence que des actions orientées spécifiquement auprès des HSH ont un impact sur l'épidémie à l'échelle natio-

nale en population générale. L'ampleur de cet impact peut varier selon le poids des HSH dans l'épidémie et le niveau de couverture déjà atteint. Il n'en demeure pas moins qu'il reste visible dans différents contextes épidémiologiques. S'il ne s'agit pas d'une révolution en épidémiologie, cela constitue un argument supplémentaire pour le plaidoyer.

De plus, d'autres travaux montrent que ces actions sont efficaces. Par exemple, au Sénégal[8] en 2007, le fait d'avoir participé à une action de prévention spécifiquement orientée auprès des HSH constituait un facteur d'utilisation du préservatif, à la fois lors de rapports avec un homme, mais également lors de rapports avec une femme (pour les HSH bisexuels). Mais ce résultat encourageant doit être mis en regard avec la montée des actes homophobes qui se sont produits au Sénégal[9,10,11] en 2008 et 2009, suite à la Conférence africaine sur le sida. Plusieurs actions ont disparu et d'autres peinent à survivre. Plus généralement, la stigmatisation, la criminalisation et la discrimination dont sont victimes nombre d'HSH à travers le monde restent l'un des principaux freins à une prévention efficace[12].

1 - Broqua C., « Sexualités entre hommes, VIH et Afrique », Transcriptases n° 118

2 - Larmarange J, « Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) : une épidémie toujours active », Transcriptases n° 129

3 - Broqua C, « Africains homosexuels et sida : le silence enfin rompu », Transcriptases n° 138

4 - Larmarange J, « Homosexuels masculins : une épidémie sous-estimée », Transcriptases n° 138

5 - Beyrer C et al., « The Expanding Epidemics of HIV Type 1 Among Men Who Have Sex With Men in Low- and Middle-Income Countries : Diversity and Consistency », Epidemiologic Reviews, 32, 1, 137-151

6 - Baral S, « The global HIV epidemic among MSM : what is going on in low- and middle-income countries ? », THBS0102

7 - Case KK et al., « The Future of HIV : The impact of prevention and treatment on HIV infections and AIDS deaths through 2031 », WEAC0103

8 - Larmarange J et al., « Men who have sex with men (MSM) and risk factors associated with last sexual intercourse with a man and a woman in Senegal - ELIHoS Project, ANRS 12139 », WEPDC102

9 - Bend P et al., « Analysis of representation of homosexuals in print media in Senegal », TUPE0593

10 - Poteat T et al., « The impact of criminalization of same sex practices on HIV risk among men who have sex with men (MSM) in Senegal : results of a qualitative rapid assessment », TUPE0709

11 - Dramé FM et al., « An analysis of the role of media in shaping discourse on issues related to HIV prevention services for men who have sex with men (MSM) in Senegal », TUPE0590

12 - Voir en particulier la session TUAF02 « Criminalising Homosexual Behaviour : Human Rights Violation and Obstacle to Effective HIV/AIDS Prevention »

**En direct de la conférence**

## Une épidémie explosive chez les gays

A Mexico, les activistes et les experts avaient révélé une épidémie négligée, celle qui touche les homosexuels dans les pays du Sud. Deux ans plus tard, la situation est toujours aussi explosive. Mais malheureusement, on peut regretter que seulement 2 % des communications de la conférence de Vienne soient consacrées à l'épidémie chez les homos.

Une étude du John Hopkins Hospital et de la Banque mondiale montre des taux de prévalence du VIH élevés, avec notamment 21,4 % au Malawi, 13,8 % au Pérou. On distingue trois situations : l'épidémie continue dans les pays à revenu faible ou moyen, elle redémarre dans les pays riches, et on met à jour de nouvelles épidémies dans des régions où il n'existait précédemment aucune donnée.

Mardi 20 juillet, une session était consacrée aux chiffres de l'épidémie chez les gays. A Bangkok, en Thaïlande, où l'homosexualité est légale, comme à Kampala, la capitale de l'Ouganda, où elle est criminalisée, la prévalence du VIH chez les gays est très élevée (près de 30 % en 2007 à Bangkok et 14 % à Kampala). A Bangkok comme à Kampala, le risque d'être séropositif est associé avec l'âge. Et à Kampala, les gays qui ont subi des agressions homophobes ont cinq fois plus de risques d'être infectés par le VIH que ceux qui n'ont pas subi de violence.

### Mettre fin aux discriminations

Pour les experts réunis à Vienne, les choses sont claires : on ne pourra lutter efficacement contre le sida chez les HSH (hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes) que si l'on met fin aux discriminations qui les affectent. La criminalisation de l'homosexualité, telle qu'elle est pratiquée dans près de 80 pays dans le monde, rend très difficile le travail de prévention, de soutien et de soins auprès de cette population. La même étude révèle des aspects méconnus de la lutte contre le sida : mener des actions de prévention et de soins en direction des gays peut avoir un impact sur l'épidémie dans la population générale.

### Le dépistage, encore et toujours

A Sydney, le chercheur Fengyi Jin, s'appuyant sur les résultats de la cohorte HIM, a pu affirmer que malgré les trithérapies, les chiffres de séroconversion ne sont pas très différents ente la période pré-trithérapie et la période actuelle. Selon Fengyi Jin, ces chiffres illustrent l'importance de la primo-infection dans la poursuite de la dynamique de l'épidémie chez les gays. Les chercheurs ont également souligné que de nombreux gays séropositifs ne connaissaient pas leur statut. D'où l'importance de marteler encore et toujours le même message : dépistez-vous ! - CM

# Commerce du sexe : quelles réponses face à la vulnérabilité des personnes ?

**Laurent Geffroy**
Conseil national du sida (Paris)

**La XVIII^e conférence de l'International Aids Society a accordé une place de premier plan aux Etats d'Europe de l'Est et d'Asie centrale. L'attention s'est portée sur des populations particulièrement vulnérables, condamnées à des formes de clandestinité extrêmement préjudiciables et exposées aux risques d'infection par le VIH/sida : les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), les usager(e)s de drogue et les professionnel(le)s du sexe. La Conférence a tenu à souligner que des réponses particulièrement adaptées et efficaces peuvent être mises en place notamment en faveur des personnes prostituées, y compris dans des Etats qui ne respectent pas leurs droits.**

La Conférence a tout d'abord permis de rappeler que les personnes prostituées sont en majorité migrantes. En Europe, les migrations ne se déroulent pas seulement entre les Etats de l'Est européen vers ceux de l'Ouest européen, mais entre les différents Etats de l'ex-bloc soviétique et ses satellites et à l'intérieur même de ces Etats. Les personnes migrent de leur propre initiative mais sont contraintes, afin de survivre, d'exercer un commerce du sexe. Les difficultés rencontrées par ces personnes, y compris celles qui migrent au sein de leur propre pays ont été rapportées. Des témoignages, en provenance de Russie, d'Ukraine et du Kirghizstan[1] ont rendu compte des trajectoires de jeunes femmes, parfois mineures, issues de milieux modestes et originaires de la campagne, amenées à migrer dans une grande ville et à exercer la prostitution dans des conditions difficiles, voire parfois dramatiques. Les personnes prostituées subissent des rapports sexuels non consentis, des violences récurrentes, une forte stigmatisation et un harcèlement policier contraire aux lois[2]. Cet environnement extrêmement défavorable a pour principale conséquence d'augmenter la prostitution discrète, dans des lieux moins accessibles aux services susceptibles d'offrir un accès à l'information, aux soins et à la prévention, de compliquer la négociation de l'usage du préservatif avec le client, de renforcer la vulnérabilité sanitaire et sociale des personnes et de majorer leur exposition aux risques d'infection. Des exemples de situations en Russie[3], en Serbie[4], en Amérique Latine (s'agissant notamment des personnes transgenres et des hommes professionnels du sexe)[5] présentés lors de la Conférence ont été particulièrement édifiants.

Dans d'autres régions du monde, des interventions ont souligné que la vulnérabilité des personnes et leur exposition au VIH/sida et aux infections sexuellement transmissibles (IST) résultaient de pratiques spécifiques, soit de l'usage de drogues, et plus spécifiquement d'amphétamines chez les professionnel(le)s du sexe de Phnom-Penh (Cambodge)[6], soit de pratiques intra-vaginales (douches ou insertions vaginales à des fins d'hygiène notamment) chez des femmes exerçant en Tanzanie[7]. Ces dernières pratiques, relativement répandues chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne professionnel(le)s du sexe facilitent les affections génitales et la transmission des maladies infectieuses et peuvent également réduire l'impact des nouvelles méthodes de prévention telles que les microbicides vaginaux. Le suivi d'une cohorte de femmes travaillant dans des bars, des boites de nuit, des hôtels et des *guesthouses* dans le Nord Ouest de la Tanzanie a confirmé que les pratiques intra-vaginales augmentent le risque de transmission du VIH/sida. Face à l'ensemble de ces enjeux, plusieurs interventions ont rappelé que de nombreux Etats n'engagent aucune action publique de premier plan en faveur de l'accès aux soins et à la prévention au bénéfice de ces populations. De surcroît, plusieurs Etats pénalisent la pratique de la prostitution ou du racolage et ne prennent pas les mesures adaptées pour garantir les droits des personnes prostituées. Néanmoins, des initiatives locales ou nationales plus favorables aux profession-

nel(le)s du sexe et à la lutte contre le VIH/sida se sont multipliées ces dernières années. Elles visent la fourniture de services et l'amélioration de l'environnement des personnes.

Dans de nombreux Etats, dont certains sont à ressources limitées, les associations et pouvoirs publics ont lancé, depuis plusieurs années, des programmes de santé ciblés spécifiquement sur les personnes prostituées, financés par des fondations privées et soutenues par les membres de la communauté des professionnel(le)es du sexe. Les programmes présentés lors de la Conférence et réalisés dans certains Etats de l'Asie Centrale[8], en Ukraine[9], en Inde[10] s'appuient sur une approche globale : ils offrent à la fois un accès à la prévention, à ses outils et aux soins mais également un soutien psychosocial et juridique. Ils sont en grande partie menés par des pairs, des membres de la communauté susceptibles d'atteindre plus facilement les personnes ciblées et de gagner leur confiance. Les études ont confirmé que de tels programmes pouvaient notamment réduire la transmission du VIH/sida et des IST, augmenter le recours au dépistage, et l'usage du préservatif, principalement lors de relations avec des clients réguliers, au cours desquelles est souvent observé un relâchement des pratiques de prévention. Il est nécessaire de rappeler que les programmes communautaires et plus généralement les associations de professionnel(le)s du sexe sont peu nombreux, particulièrement dans les Etats d'Europe de l'Est et d'Asie centrale[11].

Il a par ailleurs été souligné, que des initiatives publiques de santé, pourtant favorables aux personnes prostituées, ont entrainé des effets négatifs. Certains programmes heurtent le droit des personnes lorsque les pouvoirs publics organisent, comme en Inde, des campagnes de dépistage en direction des personnes prostituées sans offrir des garanties suffisantes en termes de *counselling* et de consentement[12]. En outre, ces programmes peuvent s'avérer contre-productifs en termes de financement de la lutte contre le VIH/sida lorsqu'ils ciblent trop fortement les professionnel(le)s du sexe alors que de nombreux donateurs préfèrent s'engager à intervenir, en suivant une perspective coût-efficace, en faveur de l'ensemble de la population d'un Etat, dans un contexte d'épidémie généralisée.

En dehors des programmes précédemment évoqués, des initiatives susceptibles d'améliorer l'environnement des personnes prostituées ont été présentées. Plusieurs Etats mettent en œuvre une coopération entre les responsables de la police et les professionnel(le)s du sexe et leurs associations afin de sensibiliser les agents de police aux difficultés rencontrées par les personnes prostituées sur la voie publique et de remédier au harcèlement de la part des clients ou de la police. Les violations des droits des personnes sont strictement répertoriées par les professionnel(le)s du sexe associés aux autorités en charge de la police au Kenya et de la justice en Afrique du Sud[13]. Des formations à destination des agents de la police sont également organisées dans différents pays, notamment au Pérou[14] et au Kirghizstan[15] qui a adopté au plus haut niveau des directives à destination de l'ensemble des agents du ministère de l'intérieur.

Les coopérations menées avec la police demeurent indispensables. La dépénalisation de la prostitution, engagée dans différents Etats, n'entraine par l'arrêt des mises en cause des personnes prostituées par la police et les autorités religieuses comme au Pakistan[16] qui a modifié sa législation depuis 2002. En Inde, des coordinateurs membres de la police, sont nommés dans chaque région pour faire appliquer par les 2,5 millions de policiers du pays les lois sanitaires et sociales. La dépénalisation peut, en outre, s'accompagner d'une pénalisation du client ou d'une interdiction d'incitation ou de promotion de la prostitution[17] qui peuvent se révéler préjudiciables pour les personnes prostituées ou les actions de lutte contre le VIH/sida[18].

Face à ces évolutions législatives, de nombreux intervenants issus des associations sont revenus sur la nécessité de mettre en œuvre une réglementation professionnelle protectrice des droits, en particulier sociaux, et appellent à décriminaliser certaines formes de proxénétisme pour permettre aux professionnel(le)s du sexe de requérir une aide de leur propre chef (à des fins de protection ou de facilitation des rencontres). Ils appellent, par ailleurs, à lever la confusion qui prévaut entre, d'une part, les professionnel(le)s du sexe, désireux d'exercer librement leur activité et, d'autre part, les victimes de trafics d'êtres humains et du proxénétisme d'exploitation. De nombreux gouvernements entretiennent la confusion et répondent aux questions posées sur la prostitution en s'attachant aux seuls droits des victimes de la traite des êtres humains.

Comme sur d'autres sujets, la Conférence a été l'occasion de placer au devant de la scène les membres de la communauté des professionnel(le)s du sexe qui jouent un rôle de premier plan, en particulier dans les Etats d'Europe de l'Est et d'Asie centrale. Ils doivent bénéficier du soutien de tous, des autorités dans leurs pays respectifs et de l'ensemble de la communauté mondiale de lutte contre le VIH/sida.

1 - Munk V, « Sex Workers in Europe and Central Asia : Mobility, Migration and Human Rights », TUSY09

2 - « Law on The Street : Reforming Police Practice Towards Sex Workers and People Who Use Drugs », TUAF04

3 - « Sex workers in the Russian Federation », SUSA23

4 - « Police violence and "fear-based policy" as barriers to HIV prevention : qualitative case studies in Russia and Serbia », TUAF0402

5 - Villayzan Aguilar J, « Homophobia, whorephobia and violence continue to drive vulnerability of female, transgender and male sex workers in Latin America », THSY0803

6 - Couture MC, « Amphetamine-type stimulant use increases HIV risk among young women engaged in sex work in Phnom Penh, Cambodia », MOAC0304

7 - Francis S, « Intravaginal practices in a cohort of women at high risk in North-West Tanzania : baseline associations with HIV », MOAC0305

8 - Deryabina A, « Comprehensive HIV prevention services for sex workers reduces HIV risk in Central Asia », MOAC0303

9 - « The role of sex-workers in addressing HIV-can community mobilization help ? », TUAF0105

10 - Moses S, « Increased condom use and decreased HIV/STI prevalence among female sex workers following a targeted prevention program in Karnataka, South India », MOAC0301
Deering KN, « The impact of a large-scale core group intervention on condom use among female sex workers in South India », MOAC0302

11 - Buzon MJ, « The role of sex-workers in addressing HIV – can community mobilization help ? », THAF0105

12 - Thibutot C, « Sex workers'rights in the context of law reform and HIV : progress and retreat in decriminalizing sex work », MOSY0903

13 - « Arrest the violence and halt HIV : strategies for reducing police abuse against sex workers », TUAF0401
Les violations des droits des personnes prostituées au Kenya ont notamment été signalées à Vienne lors d'une autre intervention : Kamau G, « Upholding the rights of sex workers and bar hostesses in Kenya », MOGS05

14 - Murguia Pardo CR, « Female and Transgender commercial sex workers empowered to fight against discrimination and other human rights violation : a multisectoral experience ongoing in four regions of Peru », THAF0102

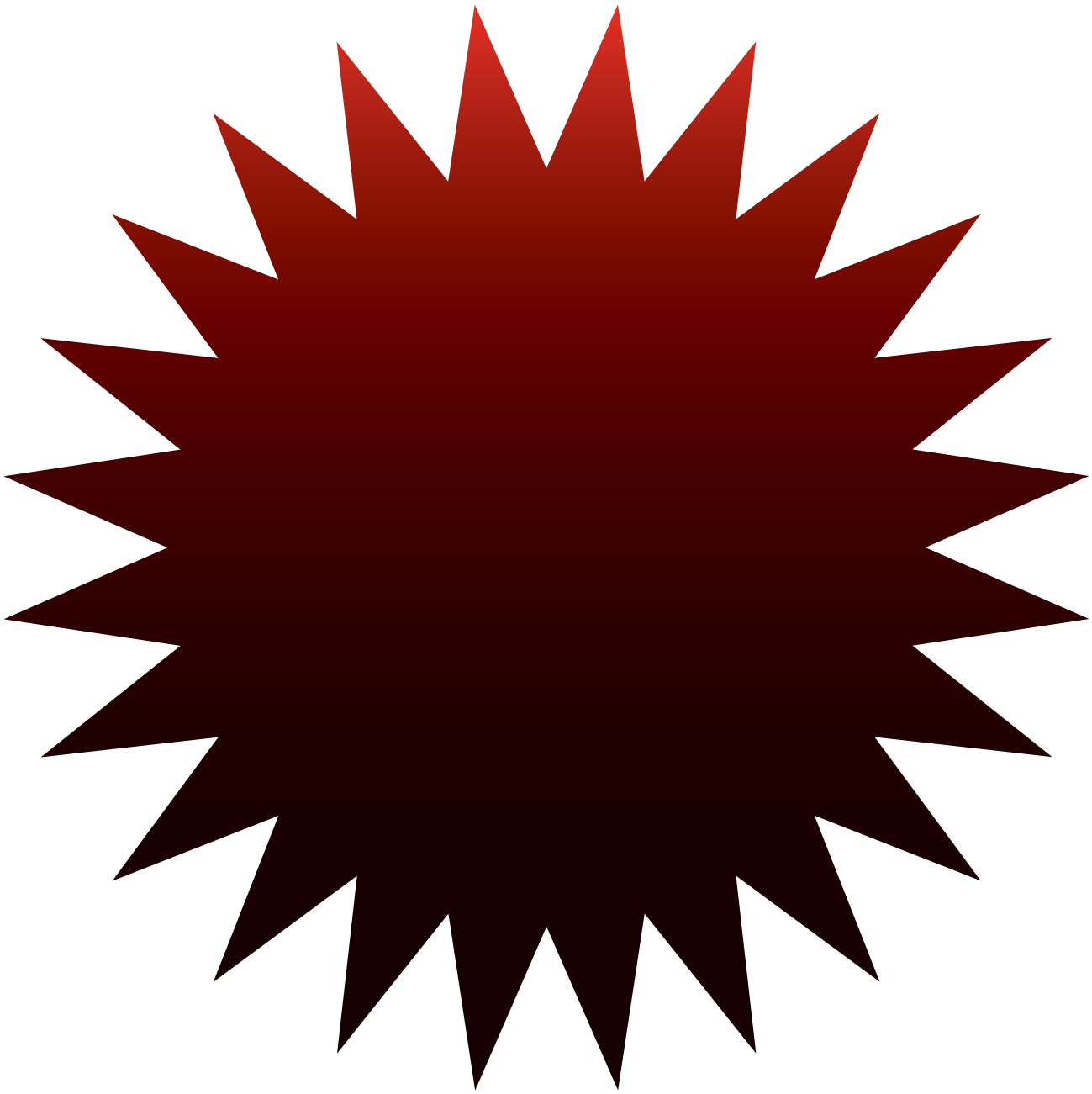
15 - Thomas R, « Arrest the violence and halt HIV : strategies for reducing police abuse against sex workers », TUAF0401

16 - Shahzad K, « Role of Police in shaping the legal environment for female sex worker in Pakistan », TUAF0404

17 - Ditmore MH, « A case story analysis of the implementation of PEPFAR'S anti prostitution pledge and its implication for successful HIV prevention among organization working with sex workers », THAF0103

18 - Sex Work legislation : solution or problem ?, TUSA06

**Tous les articles et les numéros de Transcriptases sont consultables sur vih.org**



# Vieillir avec le VIH : des besoins qui se confirment

Sophie Fernandez
Adeline Toullier
Christian Andréo
Aides (Paris)

**Vieillir avec le VIH… une notion inimaginable il y a quinze ans, qui est maintenant réelle mais pose néanmoins un ensemble de problèmes, de questions non résolues. Certaines d'entre elles sont inhérentes aux maladies liées au seul vieillissement du corps – qui représentent un challenge croissant pour les autorités de santé – mais, dans le cas du VIH, l'effet de dizaines d'années d'action du virus sur l'organisme et l'absorption de multithérapies sur le long terme sont toujours mal connus.**

En Europe et en Amérique du Nord, cette problématique du vieillissement des personnes vivant avec le VIH est progressivement mieux documentée. Lors de la Conférence internationale de Vienne, cette thématique a été abordée mais de manière finalement bien discrète au regard de son importance et des perspectives d'avenir. Ainsi, les données les plus pertinentes sur le sujet ont-elles été présentées lors de deux meetings satellites intitulés : « VIH/sida et vieillissement : les enjeux émergents en termes de recherche, soins, traitements et prévention »[1] et « Vieillir avec le VIH : le futur challenge de l'épidémie »[2].

## Une prévalence en forte augmentation

En mars 2009, une étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi que les personnes de plus de 50 ans vivant avec le VIH étaient de plus en plus nombreuses. La proportion des plus de 50 ans chez les PVVIH est ainsi passée de 20 % à 30 % entre 2003 et 2006 (aux Etats-Unis, elle est passée de 20 % à 25 % dans la même période ; au Brésil, le nombre de personnes séropositives de plus de 50 ans a doublé entre 1996 et 2006, passant de 7,5 % à 15,7 %). En France, 20 % des personnes vivant avec le VIH ont plus de 49 ans[3].

A ce constat, plusieurs explications : les antirétroviraux augmentent l'espérance de vie, les séniors se sentent moins concernés par le VIH et se protègent peu lors de leurs rapports sexuels, le dépistage est moins souvent proposé aux séniors et le diagnostic est posé plus tardivement[4], le tabou autour de la sexualité des séniors, la proximité des symptômes de la primoinfection avec des symptômes fréquents liés à l'âge… Les rares données disponibles sur le continent africain vont d'ailleurs dans le même sens.

**En France, 20 % des personnes vivant avec le VIH ont plus de 49 ans**

## Corrélation relative entre ancienneté du diagnostic et baisse de la qualité de vie

La question du vieillissement avec le VIH recouvre ainsi plusieurs catégories de profils : les personnes contaminées de longue date (depuis plus de quinze ans), celles contaminées depuis quelques années et celles qui ont appris récemment leur séropositivité. Les contaminations des personnes de plus de 70 ans seraient, en effet, en forte augmentation.

L'ancienneté dans la pathologie apparaît comme un facteur aggravant en termes de santé et de perte d'autonomie (vieillissement accéléré), mais aussi de difficultés et de besoins sociaux, psychologiques et affectifs.

## La question des comorbidités

Les personnes âgées ont une qualité de la réponse immunitaire atténuée et la reconstitution immunitaire sous antirétroviraux est elle-même plus lente (suivant que la contamination a lieu avant ou après 50 ans).

De récentes études ont montré que les PVVIH vieillissantes ont plus de risques de développer des cancers « non classants » pour le stade sida. Ces cancers sont ceux du colon, du vagin, du poumon et du foie. Des recherches ont montré un taux de mortalité de 18 pour 1 000 par an, alors que le taux de mortalité est de 11 pour 1 000 pour les cancers du stade sida. Une recherche analogue l'a également démontré pour les cancers du système digestif, du foie, du sang et du colon. Les autres facteurs associés à ces cancers sont l'âge, le tabagisme et l'hépatite B chronique.

Les mécanismes entre le VIH, l'apparition de ces cancers et leur développement ne sont pas tous bien établis. La réplication virale ou l'atteinte immunitaire seules ne sont pas les causes uniques

de ces cancers. Par exemple, les PVVIH fument plus que la population moyenne. Aux Etats-Unis, selon les résultats de la cohorte « ROAH », on compte 84 % de fumeurs chez les PVVIH contre 20 % pour le reste de la population. En France, le rapport est doublé puisque 50 % des PVVIH fument, alors qu'ils sont 25 % dans la population générale[5]. Dans une étude portant sur près de 14 000 seniors (3 707 personnes séropositives et 9 980 personnes séronégatives) il a été montré un impact moindre du VIH sur le développement du cancer du poumon par rapport à celui du tabagisme.

Les hépatites B et C, le papillomavirus et l'exposition au soleil sont d'autres facteurs de risques pour le cancer du foie, de l'anus, du vagin, ou le carcinome à cellule de Merkel. Parmi les adultes âgés atteints du VIH, le taux de mortalité lié aux maladies du foie est quatre fois plus sévère que celui des adultes plus jeunes. Le cancer du foie est la principale cause de mortalité pour les PVVIH. La consommation d'alcool, le diabète et l'hépato-toxicité de certains antirétroviraux et des médicaments contre le cholestérol sont autant de facteurs aggravants.

## Dépression et troubles neurocognitifs

Véritable enquête de référence sur la thématique du vieillissement des PVVIH, l'étude « 50 Plus », du Terrence Higgins Trust (THT), présentée à Vienne, le 22 juillet[6], confirme un diagnostic déjà posé[7] et apporte de nouvelles précisions quant aux besoins et difficultés des personnes séropositives de plus de 50 ans sur le plan social, psychologique et affectif[8].

A titre d'exemple, 73 % des répondants de « 50 Plus » sont touchés par une dépression ou connaissent des problèmes psychologiques. Aux Etats-Unis, une autre étude[9] a montré que sur une cohorte de 119 PVVIH, le groupe des 50-67 ans avec une charge virale détectable était deux fois plus sujet aux troubles psychologiques que ceux ayant une charge virale indétectable. Dans le groupe des 20-35 ans, il n'y avait pas de relation entre la charge virale détectable et les troubles neurocognitifs.

L'impact des multithérapies hautement efficaces sur les troubles neurocognitifs associés au VIH doit parfois être mis en rapport des risques toxiques possibles liés aux médicaments. Une étude montre que la prévalence de la démence liée au VIH sur des personnes non traitées est de 27,3 % comparée à 1,9 % pour des personnes sous traitement ARV. Parallèlement, une autre recherche suggère que les traitements ARV peuvent causer des dommages qui aggravent la maladie d'Alzheimer, qui n'est pourtant pas une pathologie liée au VIH. Une autre étude encore a montré que des PVVIH de plus de 50 ans avaient un risque 3,26 fois supérieur d'avoir une démence associée au VIH que des personnes plus jeunes indépendamment de l'origine, de l'éducation, de la dépression, de l'utilisation d'ARV, de la charge virale et du nombre de CD4…

**Selon l'étude britannique « 50 Plus », 79 % des personnes séropositives de plus de 50 ans rencontrent des problèmes financiers**

## Précarité économique dans l'enquête « 50 Plus »

Toujours selon l'étude britannique « 50 Plus », 79 % des personnes séropositives de plus de 50 ans rencontrent des problèmes financiers. Les personnes vivant avec le VIH depuis plus de 15, voire 20 ans, disposent de ressources plus faibles que la population générale au même âge. Plusieurs circonstances peuvent expliquer cette précarité : en dépit de la volonté majoritaire de travailler, elles ont pu connaitre des difficultés de maintien dans leur emploi et par conséquent, des carrières professionnelles en dents de scie. Les conséquences en sont une baisse progressive de leurs ressources et une faible pension de retraite. Parallèlement, leur capacité d'épargne a également pu être obérée par la difficulté à se projeter dans le futur. L'étude souligne enfin que les femmes africaines sont encore plus exposées à cette précarité sociale et financière. L'étude du THT fait ressortir que 69 % des personnes répondantes rencontrent des difficultés de prise en charge de leurs frais de santé, d'abord sous un angle financier, mais aussi géographique. Cette très forte proportion peut sans doute être nuancée selon les pays et les systèmes de protection maladie en place. Pour la France, on ne saurait considérer que la couverture santé ne pose aucun problème pour les séniors séropositifs : l'accès à une couverture santé de base à toute personne (parce qu'elle bénéficie d'un revenu du travail, même faible, d'un revenu de substitution, d'une pension de retraite ou parce qu'elle réside en France) et le régime des ALD (affections de longue durée) sont loin d'assurer une prise en charge complète des frais de santé. Une couverture complémentaire est désormais indispensable. Or, elle est bien souvent liée à un contrat santé-prévoyance d'entreprise qui couvre les salariés et anciens salariés, le plus souvent sous conditions notamment d'ancienneté. Et lorsqu'on enchaîne contrats de courte durée, minima sociaux, petits boulots, il y a peu de chance qu'on arrive à l'âge de la retraite avec une complémentaire. C'est donc à titre personnel qu'on doit négocier, contracter et payer une couverture complémentaire[10], ce qui peut correspondre, avec de faibles ressources, à un effort financier substantiel…

## Les séropositifs âgés ont des difficultés à se loger

Les personnes séropositives de plus de 50 ans sont moins souvent que la population générale du même âge propriétaires de leur logement et plus souvent hébergées en résidence sociale ou maison de santé. La faiblesse de leurs moyens financiers et l'accès limité à l'emprunt du fait de leur pathologie peuvent expliquer pour une grande part cette situation. Il reste que les perspectives d'hébergement pour les années à venir les inquiètent, nombre d'entre elles redoutant d'avoir des difficultés à accéder à une maison de retraite, du fait de leur pathologie, des représentations qu'elle draine, du tabou de la sexualité des personnes âgées qu'elle heurte, de l'ignorance à l'égard des modes de trans-

mission du VIH, ce à quoi peut aussi s'ajouter la stigmatisation à l'égard de leur orientation sexuelle.

Vieillir avec le VIH peut augmenter la peur de vieillir et dégrader l'image corporelle. Toujours selon l'étude « 50 Plus », une majorité des personnes séropositives de plus de 50 ans sont isolées socialement et sont en quête de relations sociales avec des personnes de leur catégorie sociale et/ou de leur âge. Trois quarts des répondants identifient ainsi le soutien affectif et émotionnel comme un besoin prioritaire pour les années à venir ; une étude menée au Brésil[11] montre d'ailleurs des résultats similaires.

Une comparaison entre les données concernant les hommes gays de « 50 Plus » et de « ROAH »[12] à New York montre que la dépression et l'isolement sont encore plus prégnants aux Etats-Unis. En France, les données de l'enquête « AIDES & Toi » présentées à Vienne[13] montrent que les personnes de plus de 50 ans sont surtout confrontées à des difficultés dans leur vie sexuelle et affective.

Au Royaume Uni, 66 % des personnes séropositives de plus de 50 ans rencontrent des situations de stigmatisation sociale et de discrimination. Elles font largement part de leur appréhension à révéler leur statut sérologique (en particulier auprès des médecins généralistes, des laborantins ou des dentistes). Elles soulignent qu'il n'y a pas de place pour parler de sexualité en général et de VIH en particulier avec les soignants spécialisés en gériatrie ou les acteurs paramédicaux et sociaux intervenant auprès des personnes âgées. Aux Etats-Unis (comme ailleurs), l'offre de soins est insuffisante face à l'augmentation du nombre de PVVIH de plus de 50 ans, les médecins spécialistes du VIH n'étant pas assez nombreux, particulièrement en médecine de ville, et quasi-inexistants dans le domaine de la gériatrie. De la même manière, malgré le nombre croissant de PVVIH vieillissantes qui auraient besoin d'un placement en maison spécialisée, les personnels de ces services n'ont pas de formation adaptée et seulement une petite expérience dans la délivrance de soins appropriés.

A cause de ces contraintes, le niveau de soins apportés aux PVVIH âgées est de qualité inférieure. Ce constat est également souligné aux Pays-Bas[14] où il n'existe aucun programme spécifique destiné aux personnes séropositives de plus de 50 ans. Cette peur de révéler son statut sérologique apparaît comme une constante dans toutes les sphères de la vie privée, puisqu'une étude de l'Acria[15] menée aux Etats-Unis montre que les personnes de plus de 50 ans vivant avec le VIH sont nombreuses à ne pas oser révéler leur séropositivité au sein de leur congrégation religieuse.

Fort de ces constats, on ne saurait plus longtemps ignorer la nécessaire prise en compte des besoins spécifiques des personnes séropositives vieillissantes. Cette préoccupation doit être désormais partie intégrante de toutes nos actions, de la prévention et du dépistage jusqu'à l'accès à une couverture santé complète et un niveau de ressources décent. Sur ce dernier point, la réforme des retraites en cours nous invite à la vigilance pour que la précarité ne s'accroisse pas encore davantage avec le vieillissement quand il se cumule avec une pathologie chronique et tout spécialement le VIH.

**Trois quarts des répondants identifient le soutien affectif et émotionnel comme un besoin prioritaire pour les années à venir**

*Le Terrence Higgins Trust va continuer à publier des données complémentaires. Pour plus d'informations, rendez-vous à l'adresse suivante : www.jrf.org.uk*

1 - « HIV/AIDS and aging : Emerging issues in research, treatment, care, treatment and prevention », MOSA15

2 - « Aging with HIV : The next challenge of the epidemic », WESA22

3 - Enquête ANRS Vespa : la plupart des personnes enquêtées étaient dans la tranche d'âge 50-59 ans, 80 % étant des hommes. La part de contaminations par voie homosexuelle est plus importante chez les personnes plus âgées que chez les plus jeunes.

4 - Le risque d'une première prise en charge avec un sida inaugural ou moins de 200 CD4 augmente graduellement avec l'âge : il est trois fois plus élevé chez les plus de 50 ans que chez les moins de 30 ans. Source : FHDF, Base hospitalière française

5 - Prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH, Rapport Yéni 2010

6 - La plupart de ces études sont mentionnées dans le dossier du Gay Men Health Crisis : « Growing older with the epidemic : HIV & aging » : www.gmhc.org

7 - Notamment : Vieillir avec le VIH, numéro spécial Info Traitements, 2007/12, n° 167 ; Bien vieillir avec le VIH : espoir ou illusion ? Transversal, 2007/12, n°39 ; Séro-sénior : prévenir pour mieux vieillir, Journal du Sida, 2008/10, n° 209

8 - Terence Higgins Trust and Age UK, Lisa Power, Michael Bell et Iriann Freemantle, avec le soutien de la Fondation Joseph Rowntree, juillet 2010 : www.tht.org.uk/50Plus. Cette étude a été réalisée en 2009 auprès de 410 répondants de plus de 50 ans, vivant avec le VIH en Grande-Bretagne.

9 - Ces résultats ont été mentionnés lors du satellite « HIV/AIDS and aging : Emerging issues in research, treatment, care, treatment and prevention ».

10 - La couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), complémentaire de service public gratuite, est réservée aux personnes disposant de ressources inférieures à un certain plafond. Les bénéficiaires de l'AAH (allocation adulte handicapé), de l'ASI (allocation supplémentaire d'invalidité) ou de l'ASPA (allocation de solidarité pour les personnes âgées) dépassent tous ce plafond et ne peuvent donc y prétendre.

11 - Eschiletti Prati L, « Social support characteristics among a Brazilian sample of older persons living with HIV/AIDS », WEPE0728

12 - Karpiak S, « Research on Older Adults with HIV : ACRIA Center on HIV and Aging – New York City », WESA22

13 - Rojas Castro D, « Living with HIV, does age matter ? Results from the "AIDES et toi" survey », WEPE0737

14 - Smit C, « Aging with HIV in the Netherlands - can the health care system cope ? », WEPE0733

15 - Brennan M, « Older adults' disclosure of HIV status to religious congregations : its relation to HIV stigma and evidence for a "disclosure syndrome" », WEPE0734

# Lutte contre la stigmatisation et les discriminations : des discours à la réalité

**Othoman Mellouk**
ALCS Marrakech (Maroc)

**Malgré la mobilisation mondiale exceptionnelle des deux dernières décennies, il est tragique de constater que la stigmatisation et la discrimination constituent toujours des problèmes cruciaux. Non seulement ces deux phénomènes persistent, mais ils progressent plus vite qu'on le pensait.**

En 1987, Jonathan Mann, alors directeur du Programme mondial de lutte contre le sida de l'Organisation mondiale de la Santé, identifiait trois phases de l'épidémie du VIH/sida. La première étant l'épidémie du VIH. La deuxième : l'épidémie du sida. Et la troisième c'est l'épidémie de la stigmatisation, de la discrimination et du déni. Jonathan Mann prédisait alors que la stigmatisation, la discrimination et le déni prendraient une importance comparable à celle de la maladie elle-même[1].

La stigmatisation et les discriminations liées au VIH sont rapportées dans la majorité des pays, aussi bien au Nord que dans le Sud. Le regard de la société à l'égard des personnes vivant avec le VIH demeure péjoratif malgré l'amélioration de leur état de santé grâce au traitement antirétroviral. L'étude sur le Stigma Index réalisée en Grande-Bretagne en 2009[2] révèle que 47 % des personnes séropositives interrogées ont subi une atteinte à leurs droits durant l'année. 17 % se sont vus refuser des soins à cause de leur statut sérologique et 31 % n'ont pas eu une relation constructive avec leurs soignants. La stigmatisation est également présente là où on l'attend le moins : dans le milieu du soin. Au Maroc, une étude réalisée par l'Association de lutte contre le sida (ALCS) entre 2008 et 2009[3] révèle que la discrimination dans le milieu du soin demeure la plus importante. 40 % des personnes séropositives interrogées y ont été confrontées au moins une fois dans leur vie. 10,8 % de l'échantillon rapporte ce genre de discriminations durant les 12 derniers mois.

**Les efforts de réduction de la stigmatisation sont relégués en queue des priorités des programmes sida. En matière de recherche, le phénomène est loin d'occuper la place qu'il mérite**

## La stigmatisation, un domaine non prioritaire de la recherche

Bien que la stigmatisation soit officiellement considérée par tous comme un obstacle majeur à des réponses efficaces contre l'épidémie, les efforts de réduction de la stigmatisation sont relégués en queue des priorités des programmes sida. En matière de recherche, le phénomène est loin d'occuper la place qu'il mérite.

Dans un article publié dans le journal *AIDS* en 2008[4], A. Mahajan et coll. ont passé en revue l'état de la recherche sur le sujet. Les résultats montrent que la majorité des travaux portent essentiellement sur l'évaluation de la stigmatisation à l'aide de questionnaires produisant des données similaires à celles citées précédemment. Un nombre étonnamment faible d'articles axés sur l'élaboration de moyens de mesure valides et fiables de la stigmatisation ou sur l'évaluation des interventions visant à réduire la stigmatisation. Enfin, la majorité des articles se rapportent à l'Amérique du Nord et au contexte européen, révélant une relative rareté des travaux sur les épidémies généralisées et les pays à ressources limitées.

On a souvent tendance à présenter la stigmatisation comme étant seulement une affaire de personnes ignorantes qui stigmatisent ceux qui vivent avec le VIH ou les personnes susceptibles d'être porteuse du virus à cause de leur appartenance à un groupe particulier. Or il s'agit d'un processus complexe constituant un cercle vicieux. La stigmatisation conduit à l'auto-stigmatisation. Cette dernière empêche de

dire son statut sérologique et favorise le déni. Isolement, abandon, perte de l'estime de soi et dépression en sont souvent les conséquences sur les personnes vivant avec le VIH dont la santé mentale ne semble préoccuper personne tant les efforts sont majoritairement focalisés aujourd'hui sur l'impact biologique du VIH sur leurs corps.

Pire, la stigmatisation existe aussi entre les personnes vivant avec le VIH elles-mêmes. Bien que des progrès notables aient été réalisés durant la dernière décennie en matière d'organisation des personnes séropositives au sein d'associations et de réseaux les regroupant, on peut se poser des questions sur la place des homosexuels, transgenres, travailleuses du sexe ou encore des usagers de drogues au sein de ces organisations.

Nombre d'entre elles semblent avoir mis en place une hiérarchie allant de la victime au dépravé.

En 2001, dans la Déclaration d'engagement sur le VIH/sida, l'Assemblée générale des Nations unies a écrit : « *L'opprobre, le silence, la discrimination et la dénégation ainsi que l'absence de confidentialité compromettent les efforts de prévention, de soins et de traitement et aggravent les effets de l'épidémie sur les individus, les familles, les communautés et les nations, et il faut également y remédier.* » Les Etats membres de l'ONU y ont pris l'engagement suivant : « *D'ici à 2003, promulguer, renforcer ou appliquer, selon qu'il conviendra, des lois, règlements et autres mesures afin d'éliminer toute forme de discrimination contre les personnes atteintes du VIH/sida et les membres des groupes vulnérables, et de veiller à ce qu'ils jouissent pleinement de tous leurs droits et libertés fondamentaux, notamment pour leur assurer l'accès à l'éducation, à l'héritage, à l'emploi, aux soins de santé, aux services sociaux et sanitaires, à la prévention, au soutien et au traitement, à l'information et à la protection juridique, tout en respectant leur intimité et leur confidentialité ; et élaborer des stratégies pour lutter contre la stigmatisation et l'exclusion sociale liée à l'épidémie.* »

## Des déclarations onusiennes restées lettre morte

Une décennie plus tard, ces engagements sont restés lettre morte dans la majorité des pays signataires de la déclaration. Pire, certains, plutôt que lutter contre la discrimination, l'utilisent en vain comme moyen pour contrôler l'épidémie au mépris de toute l'évidence générée en trente années de leçons apprises en matière de lutte contre le sida. Les restrictions de déplacement des personnes séropositives en sont la meilleure illustration. La « contagion législative », avec la promulgation de nouvelles lois problématiques sur le VIH, constitue un autre exemple. Partie de l'Afrique occidentale, initialement sous le prétexte de protéger les droits des personnes vivant avec le VIH, cette contagion législative se répand partout dans le monde. Ces lois ont substitué aux droits des devoirs aboutissant à des clauses comme la criminalisation de la transmission du VIH et l'obligation des soignants de divulguer le statut sérologique de leurs patients à leurs partenaires sexuels. Et ce au mépris des règles déontologiques prônant la sacralité du secret médical et des recommandations des experts soulignant l'inefficacité de telles mesures voire leur effet contre-productif en matière de lutte contre l'épidémie.

**En institutionnalisant le rôle des religieux dans la riposte à l'épidémie, sommes-nous en train de sacrifier l'approche basée sur les droits sous prétexte de « l'exception culturelle » ?**

L'Histoire montre que la lutte contre la stigmatisation et la discrimination ne peut se faire sans les personnes concernées. Ainsi, la participation des personnes vivant avec le VIH et celles issues des groupes les plus exposés au risque de l'infection est un élément clé pour lutter contre ce phénomène. Le principe GIPA pour une meilleure implication des PVVIH a constitué un tournant pour une nouvelle conception de la riposte à l'épidémie. Depuis quinze ans, il a été adopté par la majorité des organisations internationales, des programmes nationaux de lutte contre le sida et des associations œuvrant dans le domaine. Mais petit à petit « l'implication » a laissé place à « la représentation ». Des membres issus de la communauté des personnes séropositives sont sélectionnés, plus ou moins sciemment, afin de cautionner des prises de décisions beaucoup plus dans un souci de « conformité » avec les nouvelles règles imposées par les organisations onusiennes ou certains bailleurs comme le Fonds Mondial. Si cette participation des personnes concernées constitue malgré tout une avancée, le retour vers l'esprit initial du concept GIPA impose aujourd'hui un recadrage : un meilleur « investissement » en des personnes vivant avec le VIH afin de garantir une meilleure « implication ». Autrement dit : donner aux représentants des communautés les moyens d'accomplir leur rôle, ce qui est un travail de longue haleine et qui nécessite des ressources financières adéquates.

## Le rôle de la religion et des médias

Les représentations sociales sur le sida, les PVVIH et les groupes les plus exposés au risque du VIH sont un élément déterminant de la stigmatisation et des discriminations qui en découlent. La religion et les médias sont, en grande partie, responsables de ces représentations. Autant il est important de mobiliser les leaders religieux dans la riposte contre l'épidémie, autant il faut être vigilant tant les principes largement admis dans la lutte contre le sida ne sont pas toujours partagés par la religion.

En Afrique subsaharienne et dans la région d'Afrique du Nord et du Moyen Orient, une « institutionnalisation » du rôle des leaders religieux commence à voir le jour avec la caution des organisations internationales. Or, si le discours des religieux sur la compassion vis-à-vis des malades est le plus souvent positif, ce n'est pas toujours le cas quand il est question des groupes les plus exposés au risque du VIH comme les homosexuels ou les travailleuses du sexe. Des campagnes homophobes d'une rare violence ont eu lieu ces dernières années dans cette partie du monde, souvent attisées par les religieux eux-mêmes.

En institutionnalisant le rôle des religieux dans la riposte à l'épidémie, sommes-nous en train de sacrifier l'approche basée sur les droits sous prétexte de « l'exception culturelle » ?
Les médias ont également une large responsabilité dans les représentations sociales du VIH. Ils constituent un outil à double tranchant. Durant les années 1990, des initiatives ciblant les médias ont vu le jour mais, avec le temps, elles se sont raréfiées. L'impact des médias demeure insuffisamment étudié. La lutte contre la stigmatisation et les discriminations devra réinvestir ce secteur déserté surtout à l'heure de sa libéralisation et de la multiplication des supports sensationnalistes et commerciaux.

## Inverser le stigmate ?

Enfin, à l'ère du traitement comme prévention, quelle sera notre capacité à utiliser les nouvelles données scientifiques sur le taux de charge virale et la transmission du VIH dans le combat contre la stigmatisation et les discriminations ?
Au cours des siècles, la peur de la contagion a souvent justifié la méfiance à l'égard des malades, leur isolement et leur rejet. Dans l'épidémie du sida, les personnes porteuses du virus ont été et sont encore considérées comme potentiellement dangereuses pour la société car susceptibles de propager la maladie.

**Les personnes vivant avec le VIH et bénéficiant d'un traitement sont beaucoup moins « dangereuses » pour la société que celles qui ignorent leur statut sérologique**

Or aujourd'hui, nous savons qu'une personne séropositive sous traitement et avec une charge virale non détectable est considérée comme non infectieuse. Finalement, les personnes vivant avec le VIH et bénéficiant d'un traitement sont beaucoup moins « dangereuses » pour la société que celles qui ignorent leur statut sérologique, pensent qu'elles sont séronégatives et stigmatisent et discriminent les séropositifs. Faudrait-il alors inverser le stigmate pour « dé-stigmatiser » ?

1 - Man J, Statement at an informal briefing on AIDS to the 42nd Session of the United Nations General Assembly, 20 October 1987, New York

2 - Hudson A, « Give Stigma the Index Finger ! Results from The People Living with HIV Stigma Index in the UK in 2009 », THPE0938

3 - Rafif N et al., « HIV-based Stigma and Discriminations in the Heath Settings in Morocco : Lessons from a survey among 133 PLWHA », WEPE0888

4 - Mahajan A et al., « Stigma in the HIV/AIDS epidemic : A review of the literature and recommendations for the way forward », AIDS, 2008, 22, Suppl 2, S67-S79

# Politique

82 **Michel Kazatchkine : « J'ai ressenti à Vienne un élan, une ferveur et une énergie que je n'avais pas vus depuis dix ans »**
Propos recueillis par Nestor Hervé et Christophe Martet

85 **Gates et Clinton à l'assaut de la pandémie**
Eric Favereau

86 **L'accès à la charge virale VIH dans les pays à ressources limitées : état des lieux et orientations pour l'action**
Cristina d'Almeida, Benjamin Coriat, Christine Rouzioux

91 **La taxe « Robin des bois », ou comment financer la lutte contre le sida autrement**
Henri Jautrou

94 **Au cœur du tourbillon**
Charles Roncier

# Michel Kazatchkine : « J'ai ressenti à Vienne un élan, une ferveur et une énergie que je n'avais pas vus depuis dix ans »

Propos recueillis par
Nestor Hervé et Christophe Martet

La Conférence de Vienne s'est ouverte sur la Déclaration de Vienne concernant l'usage de drogues. Qu'espérez-vous en termes d'impact de cette pétition internationale ?

Cette pétition aura recueilli un très grand nombre de signatures d'experts, de professionnels et de personnes concernées au premier plan par la tragédie que représente la propagation de l'épidémie par les seringues dans de nombreuses régions de monde. Cette pétition est une référence. J'attends que progressivement – il nous faudra de la patience mais on y arrivera – les pays modifient leurs législations et leurs positions quant aux traitements substitutifs. Il faut que les politiques répressives appliquées par certains gouvernements cessent parce qu'elles ne font qu'encourager la propagation du VIH. La criminalisation des usagers de drogues, nous le savons, est un vecteur de propagation de l'épidémie. Les personnes qui font usage de drogues n'ont souvent pas accès aux soins ni aux programmes d'échange de seringues.

**A travers la pétition, nous demandons aux gouvernements de promouvoir une approche scientifique de la politique sur la drogue**

Pour toutes ces raisons, à travers la pétition, nous demandons aux gouvernements de promouvoir une approche scientifique de la politique sur la drogue qui commence par reconnaître que la dépendance n'est pas un crime mais un problème de santé, de décriminaliser les personnes qui utilisent de drogues, d'entreprendre un examen transparent de l'efficacité des politiques antidrogues actuelles. Les interventions, la réduction des risques commencent à prendre de l'ampleur en Europe de l'Est et en particulier au Tadjikistan, en Ukraine et maintenant en Biélorussie. Enfin, l'ancien président Cardoso a maintenant la présidence d'une commission internationale qui va travailler dans la suite de la commission des anciens présidents d'Amérique latine sur ce thème, sur les modifications souhaitables à apporter aux législations nationales sur l'usage de drogues.

En France même, les déclarations de Roselyne Bachelot sur la création de salles d'injection supervisées ont aussitôt été démenties par Matignon. Comment expliquez-vous que la politique de réduction des risques peine à progresser dans notre pays ?

Notre pays représente un succès dans la politique de réduction de risques puisque que moins de 2 % des nouvelles infections par le VIH qui surviennent concernent des usagers de drogues. J'espère qu'il évoluera aussi comme son voisin la Suisse, l'Australie et comme d'autre pays vers l'acceptation de centres de réduction des risques que s'adressent spécifiquement à ceux que ne peuvent s'arrêter.

Vous avez participé à la Marche pour les droits humains en arborant le T-shirt orange des manifestants et en prononçant à l'issue de la manifestation un discours très offensif. C'était d'ailleurs un de vos temps forts de la conférence…

Oui, absolument, et d'ailleurs le message de la banderole en tête de cortège était sans équivoque « human rights now more than ever – aujourd'hui plus que jamais ». J'ai ressenti dans cette marche un élan, une ferveur et une énergie que je n'avais pas vus depuis la marche de Durban il y a dix ans. La question des droits de l'homme doit rester au centre de notre combat contre le sida. C'est quelque chose que l'on oublie trop souvent, en particulier dans la période comme celle que nous vivons actuellement où l'appel aux ressources domine la scène interna-

**La prévention, l'accès aux traitements et aux soins sont des axes fondamentaux sans lesquels aucune bataille ne peut être gagnée**

tionale. L'histoire du sida montre combien la maladie a fait progresser les droits des malades et la prise de conscience de ces droits et combien la non prise en considération des droits de l'homme les plus fondamentaux expose de façon majeure à des risques et écarte les gens de l'accès aux soins. La prévention, l'accès aux traitements et aux soins sont des axes fondamentaux sans lesquels aucune bataille ne peut être gagnée. Nous avons besoin de programmes d'échange de seringues et de traitements de substitution pour les usagers de drogues partout y compris en milieu carcéral et dans les lieux de pré-détention dans tous les pays y compris en Europe de l'Est où, et nous l'avons entendu à Vienne à de multiples reprises, la situation est particulièrement préoccupante.

**Plus cela va, plus je suis conscient que la décision du financement de ressources pour la santé est une décision politique**

Mexico était une conférence déjà très politique, Vienne l'était encore plus. Cette évolution vous parait-elle souhaitable ?

Oui, cette évolution me paraît souhaitable. Plus cela va, plus je suis conscient que la décision du financement de ressources pour la santé est une décision politique. C'est particulièrement vrai en période de crise économique et financière où les gouvernements du Sud comme les gouvernements du Nord doivent choisir leurs priorités.

Lors de notre précédent entretien, à l'issue de la conférence de Mexico, vous pointiez déjà les promesses non tenues des pays du G8 mais aussi celles de l'Union européenne d'atteindre 0,56 % du PNB pour le développement. Deux ans plus tard, comment qualifieriez-vous l'évolution de la situation sur le plan des financements ?

L'évolution de la situation n'est pas brillante. Je crois que, dans l'ensemble, le monde est quelque part autour de 0,31 % du PNB pour ce qui concerne l'aide au développement à l'heure actuelle. Dans les derniers mois, seul le Royaume-Uni, malgré la crise économique, a dit qu'il allait maintenir le cap autour de 0,7 % pour 2010-2012.

En matière de prévention, la conférence a été dominée par les questions autour de TasP, du traitement en tant que prévention. En tant que médecin et chercheur, comment analysez-vous cette nouvelle stratégie ?

Je suis intéressé par tout ce qui se dit et s'écrit sur l'effet préventif du traitement et donc sur les propositions et sur l'attente que l'on pourrait avoir de la TasP. De retour à Genève après la conférence de Vienne, je suis surtout confronté à des défis considérables pour consolider l'acquis et obtenir les ressources nécessaires et accroître le nombre de patients sous traitements dans le monde en développement. Les scientifiques n'ont pas convaincu les politiques ou pas encore convaincu les politiques sur cette question. Plus de 5,2 millions de personnes sont traitées dans le monde : la lutte contre le sida a fait un bond considérable. Mais ce succès est fragile. Quels sont vos arguments pour convaincre les pays donateurs à faire encore plus ?

Oui, ce succès est fragile, mais l'argument majeur pour moi est celui de la faisabilité, de l'atteinte des Objectifs du millénaire d'ici 2015. Il s'agit donc aussi que l'on parvienne à ce que plus de 75 % des pays aient la couverture universelle d'ici 2015. Ce chiffre de 5,2 millions est le résultat obtenu par les pays. Pour convaincre les pays donateurs, j'ai multiplié ces derniers mois les visites et les rencontres avec des chefs d'Etat du Nord et du Sud, du G8 et du G20. Ce sont les résultats que nous avons obtenus en huit ans d'existence qui font loi. Lorsque le Fonds mondial a été créé, en 2002, presque aucun malade atteint du sida au Sud ne bénéficiait d'une thérapie antirétrovirale. Aujourd'hui 5,2 millions de personnes ont accès à un traitement contre le sida, 2,8 millions de traitements sont financés par le Fonds mondial. Le nombre de décès lié au sida a reculé dans de nombreux pays. Le nombre de nouvelles infections au VIH commence aussi à diminuer. Nous pouvons virtuellement éliminer la transmission du sida de la mère à l'enfant si nous obtenons les financements dont nous avons besoin en 2015. Depuis la création du Fonds, nous avons approuvé des financements pour un montant de 19,4 milliards de dollars pour financer les efforts de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et nous finançons des programmes dans plus de 140 pays. Chaque jour, grâce aux programmes soutenus par le Fonds mondial, nous sauvons 4 000 vies. A ce jour, nous avons permis de sauver 5,7 millions de vies. Voilà. Ce sont des résultats tangibles, clairs. A Vienne, j'ai été particulièrement touché d'entendre les appels unanimes des représentants des ONG du Nord et du Sud qui ont parlé d'une seule voix pour demander la reconstitution des ressources du Fonds mondial pour que nous puissions ainsi accélérer notre réponse et fournir prévention et traitements à plus de malades encore, renforcer les systèmes de santé et remporter de nouvelles victoires sur le front du sida, de la tuberculose et du paludisme.

**Chaque jour, grâce aux programmes soutenus par le Fonds mondial, nous sauvons 4 000 vies. A ce jour, nous avons permis de sauver 5,7 millions de vies**

Si la réunion à l'ONU du 5 octobre à New York avec les pays donateurs n'est pas à la hauteur de vos espérances, comment comptez-vous poursuivre votre action ?

Nous avons l'occasion de remporter des victoires importantes dans le domaine de la sante publique. Si nous n'obtenons pas les financements dont nous avons besoin, nous risquons de perdre ce que nous avons acquis. Investir dans ces efforts maintenant, c'est investir dans notre futur. Il faut maintenant des volontés politiques pour y parvenir. Ce sont ces messages que j'ai partagé avec les donateurs du Fonds mondial au cours de ces derniers mois. C'est aussi la mobilisation de tous et je compte poursuivre cette action avec vous et avec l'ensemble du mouvement extraordinaire qui rassemble tous les acteurs de la lutte contre le sida

pour que l'effort de reconstitution des ressources ne s'arrête pas au 5 octobre au soir mais se poursuivre, en particulier à partir du constat de nouveaux progrès dans l'accès aux traitements, le nombre de vies sauvées. Nous sommes à un tournant. Nous avons face à nous la possibilité d'aller vers une mondialisation éthique et solidaire qui ne laissera pas les plus vulnérables sur le bord de la route ou nous risquons de voir le fossé qui sépare les riches et les pauvres ne cesser de s'élargir dans les années qui viennent si les financements dont nous avons besoin pour continuer et accroître encore notre réponse aux trois pandémies ne sont pas aux rendez-vous de New York.

## Moins de 12 milliards recueillis pour les trois ans à venir

Quelque 5,2 millions de personnes vivant avec le VIH recevaient un traitement antirétroviral à la fin 2009, a annoncé à Vienne l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). C'est 1,2 million de plus qu'en 2008 – soit la plus forte augmentation en une année.

L'effort accompli en une décennie est sans précédent : au début des années 2000, l'accès aux traitements dans les pays en développement se limitait à quelques personnes. Pour autant, l'accès universel aux traitements – fixé à 2010 par le 6e Objectif du millénaire pour le développement – est loin d'être atteint. Plus de 10 millions d'autres personnes ont besoin d'un traitement antirétroviral. Les deux tiers des besoins ne sont pas couverts.

Cette annonce est donc une nouvelle en demi-teinte, d'autant plus que l'OMS indiquait en septembre 2009 un meilleur taux de couverture des besoins en ARV : 42 %. Explication : en novembre, deux mois après cette annonce, l'OMS a relevé le seuil d'indication de mise sous traitement dans les pays en développement. Auparavant établi à 200 CD4 (ce qui est désormais considéré par les experts comme trop tardif), il été rehaussé à 350 CD4.

Cela a augmenté de près de 5 millions le nombre de personnes en indication de traitement. Mais si les objectifs sont atteints, cela permettra une baisse des décès de 20 % d'ici à 2015.

Mais cela ne sera possible qu'à la condition d'accroître encore les efforts. En clair, d'augmenter les sommes allouées au financement des traitements. Or, le Fonds mondial, qui finance plus de la moitié des traitements – ceux de 2,8 millions de personnes en 2009 – manque déjà cruellement d'argent, et peine à satisfaire les demandes des pays récipiendaires.

Michel Kazatchkine, qui dirige le Fonds mondial, a multiplié les interventions pour dire son inquiétude, à l'approche de la conférence de reconstitution, chiffrant la somme nécessaire pour les 3 ans à venir entre 13 et 20 milliards de dollars. Or, réunis le 5 octobre à New York, les donateurs ont finalement pris un engagement financier à hauteur de 11,7 milliards de dollars en faveur du Fonds pour la période allant de 2011 à 2013.

Même si ces contributions constituent la promesse financière la plus importante jamais faite pour la lutte menée collectivement contre ces trois pandémies à l'échelle internationale (9,7 milliards de dollars avait été obtenus en septembre 2007 à Berlin pour la période allant de 2008 à 2010), elles n'atteignent donc pas le montant le plus bas de la fourchette chiffrée par Michel Kazatchkine.

Pour les associations françaises (Act Up-Paris, AIDES, Coalition PLUS, Sidaction, Solidarité Sida), le compte n'y est pas : *« 9 milliards sont déjà gagés pour continuer à alimenter les programmes de traitements et de prévention déjà lancés (...). Il ne reste donc que moins de 3 milliards de dollars – soit moins d'1 milliard par an sur 2011-2013 – pour espérer prendre en charge davantage de malades. Cela constitue une décélération de 2/3 par rapport au rythme de financement actuel. »* - **RP et NH**

# Gates et Clinton à l'assaut de la pandémie

**Eric Favereau**
Libération

**Bill Gates le philanthrope et Bill Clinton l'ex-Président des Etats-Unis se sont exprimés devant la conférence sur le sida à Vienne.**

Fin de matinée, lundi 19 juillet, dans les couloirs de la conférence internationale de Vienne. Le professeur Michel Kazatchkine, directeur du Fonds mondial de lutte contre le sida, est pressé. Il se rend à un rendez-vous avec Bill Gates. « *Depuis cinq ans, la fondation Gates nous donne 100 millions de dollars (77 milliards d'euros) par an et nous allons voir s'il continue* », explique-t-il. Un peu plus loin, des militants de la Coalition Plus ont endossé un tee-shirt vert et s'apprêtent à se rendre à l'intervention de Gates en salle plénière : « *On veut le pousser à défendre publiquement la taxe Tobin, sur les mouvements financiers.* »

## Leader

Bill Gates arrive. Comme à son habitude un rien engoncé, mauvais orateur. Mais il tient un discours de leader, et plus seulement de donateur richissime. « *Il y a une possibilité historique de changer le cours du sida* », dit-il, rappelant au passage les 5 millions de personnes aujourd'hui sous traitement. « *Il faut être honnête : nous ne pouvons pas continuer de dépenser les ressources attribuées à la recherche contre le sida comme nous le faisons aujourd'hui. Nous pouvons continuer de rechercher des fonds, mais nous devons également nous assurer que nous utilisons au mieux chaque dollar et que nous mettons bien à profit chaque effort réalisé.* » Une posture nouvelle : « *Aujourd'hui, il y a un ministre de la Santé mondiale. Ce n'est pas l'Organisation mondiale de la santé (OMS), c'est Bill Gates. C'est lui qui est entrain d'orienter les grands choix sanitaires mondiaux* », nous disait récemment le professeur William Dab, ancien directeur général de la santé en France.

Paradoxalement, ce changement de stature intervient à un moment où, à Vienne, les grands leaders politiques sont absents. « *C'est encore un signe* », remarque le professeur Peter Piot, pendant plus dix ans dirigeant de l'Onusida. « *Le sida n'est plus tout à fait au top de l'agenda des politiques. Ce qui laisse de la place à Bill Gates, qui est de loin le premier financeur privé mondial.* » Aujourd'hui, la fondation Bill & Melinda Gates est une puissance sanitaire privée comme jamais il n'en a existé, finançant une kyrielle de projets grâce aux 33,5 milliards de dollars dont elle dispose : sur le sida, ce sont 2,2 milliards de dollars dépensés depuis sa création, en 1999. « *Son rôle est devenu central* », reconnaît un responsable de l'OMS, qui précise : « *Il ne faut pas oublier non plus que Bill Gates est le deuxième financeur de l'OMS.* » Peter Piot ajoute : « *La fondation Gates va ouvrir un bureau à Londres pour se rapprocher des grandes décisions de politiques du développement.* » Quoiqu'il en dise, Gates serait donc de plus en plus le grand ordonnateur de la santé mondiale. La tendance est nette, même si plusieurs experts tempèrent cette analyse. « *Gates a choisi, avec sa femme, de s'investir sur la santé, mais il le fait sur un créneau très particulier : les nouveaux outils de prévention. Il ne s'est pas mis dans une situation de donner des orientations d'ordre général* », explique Michel Kazatchkine. Michel Sidibé, actuel directeur de l'Onusida, est du même avis : « *Bill Gates nous aide, il complète nos programmes. Mais tout ce qui est de l'ordre de la gouvernance des choix sanitaires, cela reste l'Onusida et l'OMS. Et ce serait un grand dommage de sortir de ce schéma-là.* »

**Bill Gates tient un discours de leader, et plus seulement de donateur richissime**

## Charisme

Hier, en même temps que Gates un autre Bill était présent : Clinton. L'ancien président américain a certes moins d'argent (sa fondation pèse quelques centaines de millions d'euros), mais il a indéniablement plus de charisme. « *Comme je ne suis plus président, je peux dire ce que je veux. Tout le monde s'en moque, mais je le fais* », ironise-t-il. Avant de tenir un discours identique à celui de Bill Gates. « *On ne pourra pas voir la fin de cette épidémie sans une autre façon de dépenser l'argent.* » Ou encore : « *Nous devons faire notre travail mieux, plus rapidement, et avec moins d'argent. Pour cela, nous avons deux options. Soit manifester et demander plus d'argent, mais le second choix est le meilleur : mieux dépenser.* » Les deux Bill, nouveaux croisés de la rigueur dans l'humanitaire ?

# L'accès à la charge virale VIH dans les pays à ressources limitées : état des lieux et orientations pour l'action

**Cristina d'Almeida**
**Benjamin Coriat**
CEPN-CNRS, Université Paris 13
**Christine Rouzioux**
CHU Necker, Université Paris Descartes (Paris)

**Dans les Pays du Nord, la mesure de la charge virale (CV) est un standard en matière de suivi des patients VIH+ sous traitement antirétroviral. Associée à la mesure des CD4, la CV constitue aujourd'hui un véritable « étalon or » en matière de suivi des patients. Dans les pays du Sud, force est de constater que l'accès aux tests de charge virale demeure dans la quasi-totalité des cas une exception, en particulier dans les vastes zones de l'Afrique subsaharienne, zone de très forte épidémie. Pour les pays à faibles ressources, l'installation de réseaux de mesure de la charge virale constitue un défi majeur.**

Ce défi est d'autant plus complexe à affronter que le marché des outils de charge virale se présente comme hautement singulier. Les multiples barrières à l'entrée qui le caractérisent rendent complexe et coûteux l'accès à la charge virale. A cela s'ajoutent la faiblesse des infrastructures sanitaires et le manque de personnel qualifié, facteurs qui constituent des obstacles à ne pas sous-estimer.
Cet article rappelle toute l'importance qu'il y a à établir des réseaux de CV dans les pays à ressources limitées (PRL), présente les obstacles qui se dressent sur ce chemin, et trace des pistes qui permettraient de les surmonter.

## Nécessité et bénéfices de la charge virale dans les pays à ressources limitées

Afin de bien mesurer l'importance que revêt l'installation de réseaux de charge virale, il faut partir de ce fait massif que, dans les PRL, la lutte contre le sida est désormais entrée dans une phase nouvelle. Le trait distinctif de cette nouvelle période tient au fait que, s'il est nécessaire de poursuivre la mise sous traitement des patients « naïfs », s'impose désormais également l'organisation du passage à la deuxième ligne pour de très nombreux patients sous ART en situation d'échec thérapeutique[1].
Cette exigence nouvelle (le passage à la deuxième ligne) renforce plus que jamais le besoin d'améliorer et de *renforcer le suivi virologique des patients, afin de diagnostiquer le moment opportun du passage vers les traitements de deuxième ligne*. Des études maintenant nombreuses et concordantes montrent en effet qu'un suivi virologique efficace et approprié est indispensable tout à la fois pour maintenir au long cours les traitements de première ligne et pour assurer le basculement vers les nouveaux traitements dans des conditions de coûts maîtrisés[2,3].
Dans la très grande majorité des PRL, le comptage des CD4 demeure le seul marqueur biologique utilisé pour suivre l'évolution des patients et la réponse aux traitements. Cet indicateur, pour utile qu'il soit, présente pourtant des sérieuses limites dès lors qu'il s'agit de mettre en place des moyens de suivi permettant de faire évoluer les traitements pour les patients en situation d'échec et de résistance aux traitements.[4]

## Un indicateur irremplaçable de l'efficacité des traitements

Il faut souligner l'importance de la CV pour le diagnostic du succès virologique, pour renforcer l'observance et favoriser le maintien au long cours des traitements de première ligne, épargnant le plus longtemps possible la nécessité de passage en deuxième ligne. La mesure de la charge virale permet d'obtenir un diagnostic direct du succès ou de l'échec virologique, alors que le taux de CD4 est un marqueur indirect dont la cinétique en cas d'échec n'est pas aussi précise que celle de la CV. La charge virale constitue donc un instrument décisif. Il s'agit d'un indicateur irremplaçable pour mesurer l'efficacité des traitements en ce qu'il renseigne sur l'état virologique du patient et, le cas échéant, sur le développement de résistances aux traitements. Ces mesures permettent d'améliorer l'adhésion et de définir avec précision s'il est nécessaire de changer un traitement. En permettant de prolonger la durée et l'efficacité des premières lignes, le suivi de la CV permet d'épargner des changements de traitements inappropriés[5,6,7]. Tel est le cas par exemple lorsque le virus continue d'être sensible au premier traitement et que l'échec virologique constaté est seulement lié au fait que le patient ne suit plus son traitement. En

restaurant une bonne observance chez le patient, le traitement de première ligne retrouve son efficacité.

Dans le cadre de la mise en place des traitements de prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant, la mesure de la CV est également tout à fait indispensable, non seulement pour le suivi virologique de la mère, mais aussi pour le diagnostic précoce de l'infection de l'enfant. Sachant qu'en l'absence de traitement, le risque de mortalité pour les enfants infectés est des 40 % au cours des deux premières années de vie, on comprend toute l'importance de pouvoir procéder aux mesures de CV dès les premières semaines de vie. Il faut d'ailleurs remarquer que dans les pays du Nord le recours aux tests de CV est systématique et que ceux-ci constituent un élément décisif dans le suivi des enfants infectés et le cas échéant, l'évolution de leurs traitements.

Pour toutes ces raisons, le retard accumulé par les PRL dans la mise en place des réseaux de test de CV est gravement préjudiciable[8]. Clairement, le fossé actuel doit être comblé, sous peine de voir compromis les efforts très importants de la communauté internationale pour assurer la mise sous traitement des patients des PRL. De ce point de vue, on ne peut que se féliciter des récentes recommandations de l'OMS. Celles-ci en effet, exprimant le nouveau consensus sur ce point, se prononcent désormais sur la nécessité de procéder à la mise en place dans les PRL de réseaux de tests de CV, ce qui incontestablement va favoriser leur installation[9].

## Des obstacles multiples à surmonter

La longue marche qui s'annonce vers la mise en place de laboratoires à même d'effectuer les mesures de CV est en effet semée d'obstacles. Certains, sans doute les principaux, tiennent à la nature particulière des marchés actuels d'offre d'équipements et de réactifs de charge virale VIH. D'autres sont liés à l'état des infrastructures sanitaires. D'autres enfin tiennent aux politiques suivies par les grands bailleurs de fonds, encore souvent réticents à s'engager dans le financement de ces outils.

**Firmes et Technologies : Un marché intégré et très concentré, marqué par l'existence de multiples barrières à l'entrée**

Plusieurs technologies ont été mises au point pour quantifier le virus présent dans le plasma sanguin. Ce sont majoritairement des techniques de biologie moléculaire relativement complexes à installer, qui nécessitent l'organisation de laboratoires et la formation de techniciens qualifiés. Elles ont été développées par les grandes compagnies pharmaceutiques et sont bien adaptées aux conditions existant dans les laboratoires du Nord, où elles sont utilisées en routine[10].

En pratique, une technologie s'est imposée et domine complètement le marché : celle de la RT-PCR quantitative en temps réel. Globalement, ces chaînes d'automates incluent un robot d'extraction d'acides nucléiques et un appareil de PCR en temps réel, associé à un ordinateur équipé des logiciels informatiques adéquats. Tout est lié, formant des ensembles de "black boxes" utilisables uniquement avec les réactifs et le petit matériel dédiés du fournisseur de la chaîne. Chaque chaîne est totalement fermée à l'usage de réactifs et matériels d'autres fournisseurs. Ajoutons à cela que les brevets essentiels à la réaction de PCR en temps réel sont possédés par un nombre très restreint de firmes, ce qui contribue encore à fermer le marché.

**Chaque fabriquant possède ses standards propres non compatibles avec ceux des concurrents, empêchant que s'exerce toute concurrence et opérant la capture à long terme des acquéreurs et des usagers des systèmes**

Indiquons cependant d'emblée – nous reviendrons sur ce point capital – qu'il existe aussi des offres de technologies moins intégrées et plus « ouvertes », qui pourraient se révéler bien plus adaptées aux besoins des PRL que les grands équipements intégrés installés au Nord. De tels systèmes « ouverts » sont aussi utilisés au Nord ; notamment pour de multiples diagnostics d'infections virales ou bactériennes (ex : CMV, EBV, VZV, Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae, etc.). C'est sans doute pour le diagnostic de la tuberculose et des infections par VHB et VHC que de tels systèmes ouverts sont particulièrement intéressants dans les PRL, où ces infections sévissent avec une haute prévalence.

La nature des technologies aujourd'hui dominantes, l'existence de multiples barrières à l'entrée de nouveaux fabricants dans le marché, conduit à une offre très concentrée de produits proposés sous une forme intégrée et à des prix très élevés.

En pratique, quatre grandes compagnies se partagent le marché (Roche possède 56 % du marché, Siemens 21 %, bioMérieux 18 % et Abbott 5 %). La variété des composants nécessaires à l'ensemble des processus de mesure de la charge virale (amorces, sondes, enzymes et chimie des systèmes révélateurs, contrôles de quantification, instruments logiciels et petits matériels) se traduit par un type d'organisation industrielle bien particulier. Les différents acteurs opérant dans le champ sont en effet organisés autour de « réseaux fermés » dominés par les « quatre grands ». Il s'agit donc d'un marché fortement oligopolistique et clos. Comme nous l'avons déjà indiqué, chaque fabriquant possède ses standards propres, ainsi les équipements de Roche ne fonctionnent qu'avec des réactifs Roche, non compatibles avec ceux des concurrents, empêchant que s'exerce toute concurrence et opérant la capture à long terme des acquéreurs et des usagers des systèmes.

Il faut ajouter à cela que ces marchés et ces réseaux de firmes sont rendus plus inaccessibles encore par une propriété intellectuelle foisonnante et multiforme qui porte à la fois sur les équipements, les logiciels et les réactifs. Des accords de cessions de license exclusive lient les acteurs, ce qui permet de larges rentes de profit[11,12].

Cependant, à côté de ce marché existant actuellement, il existe une activité foisonnante de firmes de plus petite dimension, généralistes, ou plus généralement spécia-

lisées dans la conception d'une partie du système (machines, réactifs, logiciels, consommables…). Ces firmes sont souvent très innovantes et couvrent un large panel d'équipements et de produits de nouvelles chimies, y compris les techniques prometteuses du Point of Care (POC) qui, en complément avec les grands équipements classiques, pourront rendre d'utiles services en particulier pour la décentralisation du diagnostic de l'infection de l'enfant[13]. Ces firmes sont souvent issues d'une recherche universitaire de pointe, en Europe, mais aussi dans des pays tels que l'Inde, la Chine ou le Brésil, où il existe des pépinières de chercheurs soutenus également par l'industrie privée dans des sites tels que Shanghaï ou Singapour. Nombre de firmes européennes (telle la firme Biocentric qui produit des réactifs) sont déjà présentes sur le marché et alimentent différents programmes de lutte contre le sida dans les pays d'Afrique subsaharienne. Un marché potentiel existe donc. Si les conditions qui permettent son développement sont réunies, il peut prendre son essor et apporter de la concurrence dans un mode aujourd'hui forclos par les « quatre grands ».

**L'inadaptation de l'offre actuelle aux besoins des PRL**

Si l'on met de côté provisoirement les promesses que constituent les technologies et les produits en cours de développement, dont nous venons de rappeler l'importance, les caractéristiques du marché tel qu'il est constitué aujourd'hui autour de l'oligopole des quatre grands offreurs constituent un sérieux obstacle à leur acquisition et à leur utilisation par les PRL. A cela, il faut ajouter que cette offre n'est pas adaptée aux besoins de ces pays, et ce pour de multiples raisons.

Tout d'abord il faut rappeler que, contrairement à ce qui s'observe dans les pays du Nord, les sous-types de virus VIH-1 prédominants en Afrique subsaharienne sont très diversifiés et sont majoritairement des sous-types non-B[14]. Or les technologies dominantes au Nord ne s'avèrent pas toujours performantes quand il s'agit de quantifier ces virus[15]. Dans le même esprit, le nombre croissant de patients infectés par VIH-2 dans les pays d'Afrique de l'Ouest constitue un sujet de préoccupation pour leur suivi thérapeutique, dans la mesure où les technologies disponibles de CV VIH-1 ne permettent pas la quantification de VIH-2.

Les PRL manquent de ressources disponibles pour l'acquisition de ces technologies. En effet, non seulement leurs ressources propres sont notoirement insuffisantes mais les dispositifs d'aide internationale n'ont à ce jour pas, ou très imparfaitement pris en compte les besoins propres de ces pays en cette matière. Car, au-delà des seuls coûts d'acquisition, il faut pouvoir investir massivement dans les infrastructures physiques (construction et maintenance des laboratoires, alimentation électrique…) et humaines (formation de techniciens de laboratoires et de biologistes capables de conduire et d'utiliser ces installations).

## Des orientations pour l'action

Des stratégies d'achat et d'implémentation originales et adaptées sont nécessaires si l'on veut surmonter les obstacles et faire baisser les coûts actuellement très élevés. La première stratégie consisterait à acheter en grands volumes des produits intégrés. La seconde consisterait au contraire à ouvrir la boîte noire des produits et des technologies, grâce à une stratégie visant à segmenter et fluidifier les marchés, en favorisant l'arrivée de nouveaux entrants, y compris des petites firmes innovantes.

**Une fausse solution : acheter aux firmes de l'oligopole en grands volumes les technologies aujourd'hui dominantes**

Une première vision, qui a pour elle le bon sens apparent, consisterait à procéder à des *achats groupés* en grands volumes, des technologies intégrées auprès des firmes qui dominent aujourd'hui le marché. Cette stratégie se fonde sur une double présomption :

– l'idée que l'achat en grand volume est le moyen efficace de faire baisser les prix, en favorisant les économies d'échelles chez les offreurs,

– l'idée que les faibles ressources humaines disponibles dans les PRL conduisent à privilégier des « packages » intégrés (équipements/réactifs/consommables) dont le maniement est supposé plus aisé.

Le problème posé par cette stratégie est qu'elle sous-estime, manque et/ou ne voit pas une série de caractéristiques du marché qui font que dans les situations qui nous occupent, la stratégie « hauts volumes/packages intégrés » a toutes les chances de ne pas aboutir aux effets escomptés et, plus grave encore, de compromettre l'avenir à long terme de la CV dans les pays du Sud.

En effet, si l'on prend en considération ce qui a été dit précédemment concernant les structures d'offre, à savoir :

– que *le marché est aujourd'hui occupé par un oligopole* (quatre fournisseurs) dont l'un (Roche) occupe une position totalement dominante (+ de 50 %), loin devant le second,

– que la stratégie des firmes de l'oligopole est de proposer des ensembles intégrés avec des technologies non compatibles les unes avec les autres (la comptabilité n'est assurée qu'au sein des offres intégrées de chacune des firmes), alors que ce marché composé de différents sous-segments (réactifs/tests/équipements/consommables…) pourrait se développer en autant de sous marchés autonomes ouverts à la compétition,

– que les rentes prélevées par les firmes dominant le marché sont d'autant plus élevées que des brevets couvrent chacune des composantes de l'offre,

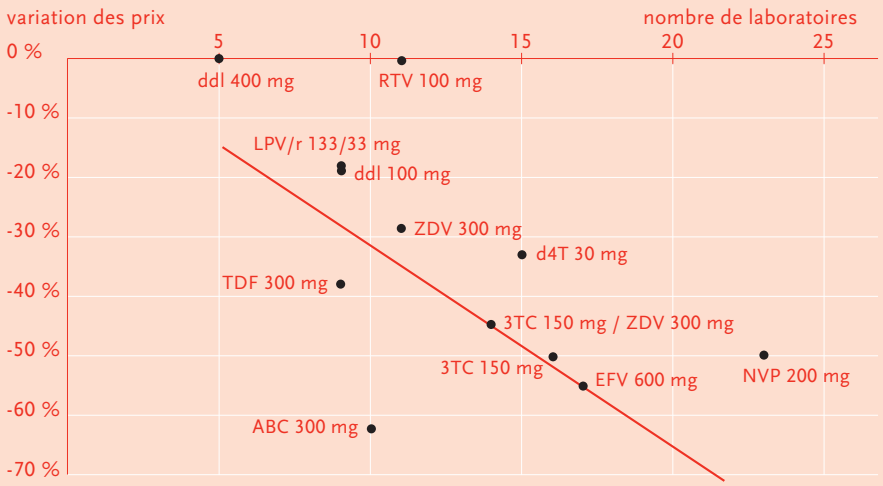
– que la politique suivie par les firmes installées (au sein de l'oligopole) est d'acquérir les nouveaux entrants (et/ou leurs brevets) pour conserver le marché fermé,

– que ces firmes ne produisent peu ou pas d'amélioration de leurs test du fait de l'absence de concurrence et pour un rendement maximum des tests existants,

… il résulte qu'une politique d'acquisition visant à s'approvisionner auprès des firmes installées sous la forme des « grands volumes intégrés » a toutes les chances de se traduire par une série d'effets adverses que l'on peut résumer comme suit.

Le premier et principal risque est celui de forclore le marché en assurant des

**Figure 1. Nombre de laboratoires *versus* réduction des prix des ARV**




standards de fait sur les technologies aujourd'hui commercialisées par les firmes de l'oligopole. Par la même, cette stratégie ne peut que contribuer à ériger des barrières à l'entrée encore plus sévères que celles existantes aujourd'hui, dès lors que ces standards, correspondant aux technologies livrées par ces firmes, seront partout répandus. Acquérir en grands volumes les technologies actuellement dominantes compromet et complique encore davantage la venue et/ou l'affirmation des « newcomers » et des firmes de biotech, pour qui ces barrières peuvent se révéler définitivement dissuasives. Enfin, saturer le marché avec les technologies de l'oligopole ne peut qu'interférer négativement avec le processus en cours d'innovation dans le secteur, pourtant très prometteur, en risquant de le stériliser, ou de le réduire à de pures stratégies de conquête de niches sur des marchés marginaux.

Les bénéfices en termes de prix de la stratégie grand volumes/packages intégrés sont en effet largement sujets à caution, car même si à court terme certains gains peuvent sans doute être espérés, à moyen et long terme, une fois les standards de fait installés, les firmes de l'oligopole vont se trouver dans une position renforcée en termes de pouvoir de négociation pour imposer leurs tarifs.

De même, du point de vue des « usagers », les personnels des PRL amenés à utiliser ces matériels, il n'est nullement certain que les grands ensembles intégrés constituent une solution optimale. En effet, de tels ensembles sont par essence des boites noires dans lesquels on ne saurait entrer. Le défaut d'un seul composant ou élément du système bloque l'ensemble du système, avec interdiction pour les utilisateurs locaux de procéder au moindre dépannage sous peine de perdre toute garantie sur les matériels livrés. La dépendance vis-à-vis des fournisseurs est dans ce cas extrême. D'ores et déjà, dans plusieurs pays qui ont acquis ces technologies, faute de moyens et de compétences techniques locales, les équipements sont encore dans leurs cartons et n'ont pas été déballés.

**Tirer partie des enseignements du marché des ARV : vers une stratégie alternative**

Ajoutons que la stratégie « grands volumes/packages intégrés » méconnait les leçons qui peuvent être tirées de l'expérience acquise sur le marché des ARV. Les baisses souvent spectaculaires qui ont été obtenues ne l'ont pas été en augmentant les quantités achetées de produits brevetés aux firmes princeps. Ces baisses de prix n'ont été obtenues qu'avec l'entrée des génériqueurs et la générale mise en compétition qu'ils ont permis (compétition avec les pharmas et compétition entre eux)[16]. Plus généralement, comme l'a encore rappelé l'étude de Lucchini[17], les situations de monopole bilatéral (peu d'offreurs, peu d'acheteurs) ne sont pas favorables à de véritables et durables baisses de prix.

Plus généralement en matière de médicaments et de produits de santé, comme pour nombre d'autres marchés, les véritables baisses de prix sont corrélées non d'abord aux achats grands volumes, mais d'abord *au nombre d'offreurs*, à l'intensité de la compétition à laquelle ils sont soumis, ainsi qu'à l'innovation dans les procédés dont la compétition est un puissant stimulant[18].

La même étude établit au contraire (voir figure 1) qu'une forte corrélation peut être établie entre baisse des prix et *nombre* d'offreurs et que la baisse maximum est observée avec un nombre élevé de producteurs.

Dans le cas qui nous occupe – celui du marché des outils de charge virale – une telle stratégie visant à accroître le nombre des offreurs paraît d'autant plus appropriée que i) le marché peut être « scindé » en segments distincts (extracteurs, réactifs, consommables...) offrant ainsi des opportunités d'entrée à des firmes qui ne sont présentes que sur des sous-segments particuliers (et qui se voient fermer l'accès au marché dans le cas des stratégies d'achats de packages intégrés), ii) que nombre de ces firmes sont des start-up de biotech ou des petites firmes innovantes, à qui la politique d'ouverture en matière d'achats permettait des bonds en avant dans leurs politiques de conception et/ou de manufacturing de produits. L'ouverture d'un marché de tests simplifiés, intégrable dans des systèmes « ouverts », pourrait constituer aussi pour elles une grande opportunité.

C'est qu'en effet, cette incitation à la prolifération de l'offre pour les différents composants nécessaires à une offre d'équipements complets de charge virale serait d'autant plus efficace et fructueuse qu'elle s'appuierait sur – et serait combinée avec – une politique de constitution de « sous-ensembles ouverts » constitués de plateformes polyvalentes permettant le diag-

nostic de nombreux autres pathogènes.
En pratique, une telle politique de « procurement » devrait s'appuyer sur les ressources tant de l'appel d'offre que de la négociation bilatérale, en usant des techniques les plus appropriées à chaque situation (suivant par exemple le niveau de débit et le nombre de tests effectué chaque semaine).

**Mettre en place des protocoles et des critères de certification qualité appropriés**

Afin de faciliter l'essor de ces systèmes ouverts, une procédure de certification qualité et de définition de standards adaptés est nécessaire. Aujourd'hui, la nécessité de satisfaire aux normes qualité FDA constitue un obstacle qui contribue encore à fermer le marché pour les offreurs des types de tests simples que nous appelons de nos vœux et qui nous semblent devoir être privilégiés. Ces normes sont aujourd'hui fixées en fonction des « guidelines » qui prévalent aux Etats-Unis et qui donc ne sont pas adaptées aux besoins des PRL. De plus, l'obtention du label FDA suppose d'accomplir un long et coûteux parcours, en pratique hors de portée des petites firmes capables de proposer des solutions innovantes adaptées aux besoins des PRL. Il existe aussi un label européen qui fait office de référence en matière de qualité. Il peut être obtenu à des coûts moindres que ceux qu'implique l'obtention du label FDA. Mais, ici encore, le label européen est fixé pour satisfaire aux normes des guidelines européennes...

Dans ces conditions, il est clair qu'une certification qualité sur des critères et suivant des protocoles appropriés doit être mise en place afin qu'une offre adaptée puisse se développer. Dans ce domaine, l'OMS est appelée à jouer un rôle-clef, de la même importance et de même portée que celui qu'elle a déjà tenu en matière de pré-qualification des médicaments essentiels, et notamment des ARV. Il est heureux de constater que l'OMS entend désormais accentuer son effort et son action dans ce domaine d'importance stratégique.

Le marché de la charge virale VIH est actuellement dominé par un oligopole imposant des prix beaucoup trop élevés pour que les patients des PRL puissent en bénéficier. Il est donc urgent de proposer une politique innovante permettant d'échapper aux obstacles qui se dressent sur ce chemin. Cet article s'est efforcé de montrer qu'une telle politique innovante est possible.

L'enjeu est ici rien moins que de favoriser tout à la fois une baisse des prix par entrée de nouveaux acteurs et de permettre l'essor de technologies innovantes adaptées aux besoins et conditions propres des PRL.

1 - Coriat B (ed), « The Political Economy of VIH-AIDS in Developing Countries », Edward Elgar, 2008

2 - World Health Organization (WHO), « WHO Consultation on Technical and Operational Recommendations for Scale-Up of Laboratory Services and Monitoring HIV Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings. 2004 »

3 - Rouet F, Rouzioux C, « HIV-1 Viral Load Testing cost in Developing Countries : What´s New ? 2007 » Expert Review of Molecular. Diagnostics, 2007, 7, 6, 703-7

4 - Kantor R et al., « Misclassification of First-Line Antiretroviral Treatment Failure Based on Immunological Monitoring of HIV Infection in Resource-Limited Settings », Clinical Infectious Diseases, 2009, 49, 454-62

5 - Calmy A et al., « HIV Viral Load Monitoring in Resource-Limited Regions : Optional or Necessary ? » Clinical Infectious Diseases, 2007, 44, 128-34

6 - Bennet DE et al., « The World Health's Organization for Global Strategy for Prevention and Assessment of HIV Drug Resistance », Antiviral Therapy, 2008, 13, Suppl. 2, 1-13

7 - Smith DM and Schooley RT, « Running with Scissors : Using Antiretroviral Therapy Without Monitoring Viral Load », Clinical Infectious Diseases, 2008, 46, 1598-1600

8 - Rappelons que ces réseaux sont constitués de structures et d'acteurs impliqués dans une cascade d'étapes souvent difficiles à organiser : prélèvement / acheminement au laboratoire / mesure de CV / transmission des résultats aux patients et à leurs médecins traitants.

9 - World Health Organization (WHO), « Rapid advice : Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent », 2009

10 - Holguin A et al., « Performance of Three Commercial Viral Load Assays, Versant HIV-1 RNA bDNA v3.0, Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1, and NucliSens HIV-1 EasyQ v1.2, Testing HIV-1 Non-B Subtypes and Recombinant Variants », Journal of Clinical Microbiology, 2008, 46, 2918-23

11 - Terry M, « Storming the Molecular Diagnostic IP Fortress. » Biotechnology Healthcare, 2006, 49-54

12 - Verbeure B et al., « Patent pools and diagnostic testing », Trends in Biotechnology, 2006, 24, 3, 115-20

13 - Rouet F et al., « Comparison of the Generic HIV Viral Load® assay with the AmplicorTM HIV-1 Monitor v1.5 and Nuclisens HIV-1 EasyQ® v1.2 techniques for plasma HIV-1 RNA quantitation of non-B subtypes : The Kesho Bora preparatory study », Journal of Virological Methods, 2010, 163, 253-7

14 - Arien KK et al., « Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans ? », Nature Review of Microbiology, 2007, 5, 141-51

15 - Holguin A, op. cit.

16 - L'entrée sur le marché des génériqueurs indiens a permis le passage des trithérapies de 10 000 dollars début 2000 à moins de 100 dollars aujourd'hui.

17 - Lucchini S et al., « Decrease in Prices of Antiretroviral Drugsfor Developing Countries : from Political "Philanthropy" to Regulated Markets ? », In « Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries : Issues and challenges », 2003, 169-211

18 - Ainsi une étude récente – corroborée par un recent survey sur ce point (Orsi et d'Almeida 2010) – conclut-elle sur ce point « Contrary to the common assumption that large volume procurement by countries results in lower prices, the results of the present study indicate that volume is only associated with lower prices in very few cases. It was not associated with obtaining less than the lowest direct manufactured cost per patient per year, which is in line with recent findings from other authors (Waning et al, 2009). Some authors have found that small volumes are sometimes used to introduce a product to the country at a special low price (Vasan et al, 2006). Interestingly, on one hand volume gives countries more power to negotiate ; on the other hand, the higher volume means that there are more people who will demand treatment and the countries are facing political pressure to respond to this need which could reduce their negotiating power ».
Orsi F and d'Almeida C. « Soaring Antiretroviral Prices, TRIPS and TRIPS Flexibilities : a Burning Issue for Antiretroviral Treatment Scale-up in Developing Countries », Current Opinion in HIV & AIDS, 2010, 5, 3, 237-241
Vasan A et al., « The pricing and procurement of antiretroviral drugs : an observational study of data from the Global Fund », Bulletin of the World Health Organization, 2006, 84, 393-8
Waning B et al., « Global strategies to reduce the price of antiretroviral medicines : evidence from transactional databases », Bulletin of the World Health Organization, 2009, 87, 520-8

# La taxe « Robin des bois », ou comment financer la lutte contre le sida autrement

**Henri Jautrou**
journaliste

**Trois mois après la conférence internationale de Casablanca, où elle avait fait son apparition, les associations de lutte contre le sida ont rappelé à Vienne l'existence de la pétition qui défend la taxe « Robin des Bois ». Cette taxe reste cependant dans les tiroirs d'un certain nombre de pays.**

Il n'est pas tout à fait certain que Robin des Bois ait jamais existé… Le mythe ne cesse cependant d'être réadapté, comme l'illustre le dernier film de Ridley Scott. Ainsi en va-t-il avec la taxe Robin, une résurgence de la taxe Tobin que diverses associations ont défendu à Vienne.

La « Robin Hood Tax » émergea en 2001 suite au travail d'un « think-tank » anglais, The New Economics Foundation, et d'une association, War on Want. Elle vise à prélever environ 0,05 % sur les transactions financières, pour combattre la pauvreté intérieure, promouvoir le développement et lutter contre le réchauffement climatique. Cette taxe s'inspire de celle imaginée en 1972 par James Tobin, un Américain récipiendaire du prix Nobel d'économie 1981 pour son analyse des marchés financiers et de leurs relations avec l'économie non spéculative[1].

« *La taxe Tobin redonnerait une marge de manoeuvre aux banques centrales des petits pays pour lutter contre la tyrannie des marchés financiers* », avance ainsi son inventeur dans un entretien accordé à l'hebdomadaire allemand Der Spiegel. Pour autant, James Tobin se porte en faux contre ceux qui « *détournent* » son nom à des fins sociales, soit la fonction principale de la taxe Robin. « *J'apprécie l'intérêt qu'on porte à mon idée, mais beaucoup de ces éloges ne viennent pas d'où il faut* », précise-t-il.

## Une taxe à finalité sociale

Cet impôt a ainsi fait des émules dans le monde associatif qui a transformé son nom originel en « Robin » dans le but de souligner le caractère éminemment social de la démarche, et d'élargir son champ d'application à l'ensemble des marchés financiers (bourses, produits dérivés, etc.). L'idée de ne pas limiter la taxe aux seules transactions sur les devises est également revendiquée par des structures altermondialistes telles Attac.

**Une taxe de 0,05 % appliquée à l'ensemble des marchés financiers rapporterait 400 milliards d'euros par an**

Le mouvement qui s'organise autour de la pétition « Robin Hood Tax » réunit un nombre vertigineux d'institutions et s'inscrit, sinon dans une démarche altermondialiste, dans une ligne économique qui voudrait taxer un large spectre de produits financiers. Les indices des taux de prélèvement, adaptés à chaque type de produits, seraient inférieurs à celui prôné par James Tobin. Baisser les indices permet ainsi de taxer un plus grand nombre de produits financiers sans léser les secteurs économiques concernés.

Le site qui héberge la pétition remet d'ailleurs en cause la vertu régulatrice de la taxe, ce qui est l'objectif de la taxe Tobin. S'appuyant sur un rapport de l'Institute of Development Studies (IDS), le texte précise : « *Si le rapport ne reconnaît pas qu'une telle taxe puisse réduire catégoriquement la volatilité des marchés et leur procurer une plus grande stabilité, il semble par ailleurs qu'elle ne sera pas particulièrement déstabilisante.* »

Une taxe de 0,05 % appliquée à l'ensemble des marchés financiers rapporterait 400 milliards d'euros par an, distribués selon le schéma suivant : 50 % dédiés à l'aide sociale intérieure, 25 % pour le développement à l'international et 25 % pour lutter contre le réchauffement. Plus de 350 économistes, dont deux prix Nobel, ont signé cette pétition, envoyant dans le même temps une lettre au G20 de Toronto.

Parallèlement, une coalition européenne,

« Make Finance Work », a lancé une pétition peu avant le G20 de Toronto de juin 2010, signée début septembre par quelque 52 000 personnes. Outre l'aide au développement, cette coalition entend utiliser les fonds pour réduire la dette publique des Etats collecteurs, ainsi que celle des Etats dont les marchés ne suffisent pas à collecter des sommes significatives.

## Des besoins internationaux en matière de financement contre le sida

En mars 2010, lors de la conférence francophone contre le sida de Casablanca, les membres de « Coalition Plus » et de Aides avait défendu la « Taxe Robin des Bois », en arborant des T-shirts sur lesquels était écrit « *Et si j'étais un trader ? 1 000 milliards pour ma banque, 20 milliards pour mon Fonds Mondial* ».

En raison du nombre croissant de personnes qui vivent avec le VIH, le Fonds a estimé en 2008 que la communauté internationale « *doit multiplier par deux ou trois le nombre de services fournis* »[2]. De son côté, l'Onusida a évalué en 2009 que le montant de l'aide nécessaire aux pays pauvres ou à revenus moyens s'élève à 25 milliards pour 2010. Lors de la publication de ce rapport, 11,3 milliards étaient encore manquants. Autant dire que le traitement universel promis en 2006 par les Nations unies pour l'échéance de l'année 2010 n'est pas atteint.

## Les liens entre les aides au développement et la crise

Le rapport 2010 du Fonds mondial souligne par ailleurs que « *la crise économique de l'année 2009 a fait passer des millions de personnes sous le seuil de pauvreté* ». En juin 2009, la Banque mondiale, l'OMS et Unitaid consacraient un rapport entier aux conséquences induites sur le sida par la crise. Intitulé « The Global Economic Crisis and HIV Prevention and Treatment Programmes : Vulnerabilities and Impacts », le document rapporte entre autres que 30 % des pays se trouvaient à l'époque dans l'incertitude quant à l'approvisionnement en traitements.

Le Fonds a lui aussi pâti de la crise, puisque certains des pays donateurs ont tardé avant de se réengager sur le montant de l'aide apportée à la structure.

La pétition « Remind the gap » lancée par plus de 50 associations en mai 2009, afin que le Fonds Mondial bénéficie de 5 milliards supplémentaires malgré la crise, avait recueilli plus de 400 signatures de scientifiques à l'issue du mois de juin. Le texte explique que les transactions de change, qui relèvent de la spéculation sur les devises, représentaient en 2008 un volume financier quinze fois supérieur à celui du PIB mondial ! « *Acheter du dollar, revendre du yen ou de l'euro, parier sur la hausse ou la baisse des cours : un business florissant qui mobilise en tout la somme folle de 800 000 milliards de dollars par an. Totalement déconnectées de la réalité : les transactions de change représentent 95 % des échanges, le commerce international moins de 5 %.* »

Quant à la pétition lancée par Coalition Plus, elle affirme : « *Rien qu'en taxant les seules banques qui spéculent sur le cours de l'euro, on récolterait 15 milliards de dollars par an – de quoi financer 100 % des programmes sanitaires du Sud qui attendent d'urgence une aide extérieure.* »

## La faisabilité de la taxe Robin

Du côté des hommes politiques, l'idée d'une taxe sur les transactions financières est reçue de manière mitigée, bien que de sérieuses avancées soient à relever. Si le secrétaire du trésor américain, Timothy Geithner, s'est opposé à toute taxe lors du sommet du G20 en novembre 2009, des revirements politiques ont déjà eu lieu, en la personne de Gordon Brown par exemple, qui porta la question au G20 de St Andrews, en Ecosse. Le bimensuel *The New American* indique ainsi que la Maison Blanche pourrait bien « *étudier la question en interne* », et souligne qu'un géant bancaire tel que Goldman Sachs pourrait à terme abonder dans le sens de la taxe.

En 1995, l'ancien président François Mitterrand en exposa l'éventualité lors du Sommet mondial sur le développement social de Copenhague, Lionel Jospin en reprit l'idée. En 2001, le parlement vota ainsi en faveur de cette taxe, fixant toutefois son taux à... 0 %. La Belgique, qui assure la présidence du Conseil de l'Union européenne depuis le 1er juillet, a suivi l'exemple de la France en 2004, sous l'impulsion de son premier ministre démissionnaire, Yves Leterme.

Alors que l'Allemagne et la France défendent le concept devant le G20, la taxe sur les transactions financières internationales divise encore l'Europe. Le 16 juillet 2010, la veille de la conférence de Vienne, le groupe pilote sur les financements innovants pour le développement, constitué entre autres de représentants de 55 pays, publia un rapport évaluant les modalités de mise en place d'une taxe jugée « techniquement crédible » par un nombre significatif de travaux d'économie.

**Du côté des hommes politiques, l'idée d'une taxe sur les transactions financières est reçue de manière mitigée, bien que de sérieuses avancées soient à relever**

Il en résulte un produit de type Tobin-Robin qui présente une assiette restreinte, soit limitée aux seules transactions de change, qui prélève de faibles taux, de l'ordre de 0,005 %, et dont la finalité est sociale. Cette taxe réunirait alors 30 milliards de dollars. Le rapport avance en outre quelques éléments de réflexion en faveur d'une assiette de taxation plus large.

## La « taxe FMI », alternative ou impasse ?

A l'instar du président du FMI, Dominique Strauss-Kahn, certains cherchent des alternatives à ce type de taxe. Au moment où le FMI était mandaté par le G20 pour étudier les différentes pistes de taxation du secteur financier « *qui permettraient aux Etats de recouvrer les milliards de dollars de fonds publics dépensés pour étayer le système bancaire et financier* », DSK évoquait des options « *intéressantes* » pour réguler les marchés, notamment par le biais d'une « *taxe FMI* » qui « *serait une sorte de prime d'assurance* », d'autant plus importante que la banque serait moins régulée, et qui permettrait de constituer « *un fonds de réserve qui pourrait servir en cas de crise* ».

Lors du G20 de Toronto, le FMI déclara que la mise en place de la taxe serait impossible à l'échelle internationale. Plusieurs critiques sont ainsi adressées à cet impôt. Celle principalement mise en avant dans les médias concerne la fuite des structures gérant les transactions financières vers des pays qui ne s'engageraient pas à instaurer cette taxe.

## Et Unitaid ?

La taxe sur les billets d'avion instituée par Jacques Chirac est entrée en vigueur en juillet 2006. Depuis sa création, Unitaid a contribué pour 550 millions de dollars à la lutte contre le sida et est en train de mettre en place une communauté de brevets, innovante sur le plan économique. Alors qu'une quinzaine de pays ont dorénavant instauré cette taxe, une quinzaine d'autres en étudient la mise en place. Dans d'autres pays, comme aux Etats-Unis, le voyageur décidera lui-même de payer la taxe lors de l'achat de son billet. Paradoxalement, la France a failli rediriger récemment une partie de l'argent de cet impôt vers le financement d'ONG françaises, qui l'ont refusé. En matière d'impôt, rien n'est finalement acquis, alors même que Jacques Chirac a cherché à protéger au maximum cette taxe de toute révision.

**1 - La taxe Tobin a été formulée peu après les accords de Bretton Woods, qui mettent fin au système étalon-or liant émission de monnaie et stock d'or. L'idée de cet impôt provient d'un ouvrage de Keynes qui évoque la nécessité de « *taxer les mouvements de capitaux afin de lier plus durablement les investisseurs à leurs actifs* », comme l'explique J. Tobin dans le Spiegel. La taxe éponyme cherche quant à elle à limiter la fluctuation des taux de change dans le but de protéger les économies intérieures. Des investisseurs qui placent leur argent à court terme sur des monnaies pour le retirer brusquement peuvent en effet entraîner une élévation du taux d'intérêt et nuire à l'économie des pays en question.**

**2 - The Global Fund, « Scaling Up for Impact Results Report », www.theglobalfund.org/fr/publications/progressreports/**

# Au cœur du tourbillon

**Charles Roncier**
Pistes (Paris)

Un homme en blouse blanche déboule dans la salle de presse en criant. Apparemment c'est un membre du personnel médical qui demande de l'aide, de toute la force de ces poumons. Une sirène d'ambulance retentit et force les centaines de journalistes à lever la tête de leur écran d'ordinateur. Puis, un brancard surgit dans la salle, encadré par des docteurs portant le nom des contributeurs du Fonds mondial. La sirène rugit tandis que les « médecins » se relaient pour mimer la réanimation d'un Fonds mondial exsangue. Les journalistes se sont rassemblés en masse autour de la scénette, la chorégraphie à l'anglo-saxonne est efficace et les images vont bientôt être relayées sur internet. Mais en direction de qui ?

Plus de 25 000 personnes présentes, des heures de réunions, des actions de sensibilitation et d'alerte, des tonnes de papier produites. Des stands à n'en plus finir, les laboratoires pharmaceutiques qui construisent de véritables petites maisons éphémères, un village global coloré et visité. Un espace enfant, des glaciers. Pourtant, au milieu de ce tourbillon, pour ma première conférence internationale sur le sida, je n'ai pas pu m'empêcher de me demander quel était l'impact de cet événement sur le monde à l'extérieur.

Dans les premières conférences, ni les activistes, ni les personnes séropositives n'étaient invités à prendre la parole. Aujourd'hui, impossible d'imaginer une conférence internationale sur le sida sans la présence des associations. Dans le *positive space*, aménagé pour les personnes atteintes, il y a des bambous gigantesques et des canapés Ikea à la pelle. Des chaises vibrantes essayent de chasser les neuropathies, il y a des graines, des fruits et de l'eau pour prendre ses médicaments. Il y a aussi des soupirs, quand on passe la porte et qu'on reconnaît qu'il est important de pouvoir poser le poids du virus, que parfois, l'intensité de la conférence est difficile à vivre pour un séropo.

**Rien n'est jamais acquis, surtout en matière de droits. Mais la force de cette communauté sida est dans cette réponse concertée, dans ces prises de bec**

Nous sommes au cœur de l'épidémie. Nous vivons avec le VIH et nous couvrons la conférence internationale. Nous relayons les dernières recherches, en pensant à l'intérêt des gens, mais comment ne pas penser à notre propre situation et à ce que ces discussions, ces décisions en matière de réponse au sida, entraînent pour nous ?

A ce sujet, la récente montée en force du *Treatment as Prevention* (TasP) questionne, avec raison, les activistes et les associations représentant les personnes vivant avec le virus. Personne ne peut nier que disposer de plus de moyens pour lutter contre l'épidémie soit une bonne chose. Mais il est important de discuter des conditions d'applications de ce « nouveau paradigme ». Les dernières molécules sont efficaces et moins toxiques, mais il ne s'agit pas de paracétamol. Si je suis séropositif et que je ne prends pas de traitement parce que les effets indésirables me font plus peur que le traitement, est-ce que ça fait de moi un mauvais citoyen-malade ? Il faut que, pour TasP comme pour toutes les stratégies de lutte contre le VIH, l'intérêt de la personne reste la première des considérations.

Rien n'est jamais acquis, surtout en matière de droits. Mais la force de cette communauté sida est dans cette réponse concertée, dans ces prises de bec sur l'efficacité des études de prévention, sur ses convictions personnelles. Sur ce modèle unique qui ne se retrouve pas dans les autres maladies.

Nous vivons ensemble depuis 25 ans. En tant que personnes atteintes, nous vivons avec le virus. Nos médecins vivent avec le virus. Les chercheurs vivent avec le virus. Les activisites vivent avec le virus. Certains en vivent, peut-être, mais ils vivent quand même avec. Michel Kazatchkine et Michel Sidibé portent tous deux un t-shirt *HIV positive*, devant la bibliothèque nationale autrichienne, quand ils appellent le public à soutenir leurs actions et leurs revendications.

Au sein de la conférence, tout le monde est d'accord avec les activistes, que ce soit au sujet de la nécessité de trouver plus de financements ou de la déclaration de Vienne en faveur d'un changement de paradigme en matière de politique des drogues. Mais le message peut-il arriver à percer jusqu'aux responsables politiques ?

A la fin du happening d'urgence en salle de presse, les faux médecins ont réussi à sauver le Fonds mondial avec leurs financements. Tout le monde aimerait une fin heureuse. Le Fonds mondial a besoin de 20 milliards de dollars. Il faut que les gouvernements l'entendent, à travers nous tous.

**Transcriptases** est une revue de la littérature scientifique internationale sur le sida et les hépatites, critique et indépendante, éditée depuis 1991. En partenariat avec l'ANRS, elle consacre un numéro spécial à chaque conférence internationale de l'IAS.

**vih.org** est un site d'information et d'échange, destiné aux professionnels et à toutes les personnes concernées par le VIH/sida du Nord et du Sud. Il relaye l'actualité des autres sites consacrés au VIH. Depuis 2009, les notes de lecture de *Transcriptases* sont publiées directement sur le site.

**Swaps** est l'autre revue de l'association Pistes. Elle est consacrée à la réduction des risques et aux questions de toxicomanie et de dépendance. Elle est consultable sur internet (www.pistes.fr) ou sur abonnement.

**Pistes, association loi de 1901**
**président**
Michel Kazatchkine
**directeur de la publication**
Didier Jayle
**rédacteur en chef**
Gilles Pialoux

**ANRS**
**Agence nationale de recherches**
**sur le sida et les hépatites virales**
101 rue de Tolbiac, 75013 Paris
**directeur**
Jean-François Delfraissy

**Transcriptases**
mensuel édité par Pistes
avec le soutien du Crips Ile-de-France
Tour Maine-Montparnasse,
33 avenue du Maine, BP54,
75755 Paris cedex 15
**directeur de la publication**
Didier Jayle
**rédacteur en chef**
Gilles Pialoux
dépôt légal à parution
ISSN 1166-5300,
commission paritaire : 73472

**comité éditorial**
Jean-François Delfraissy (ANRS)
Véronique Doré (ANRS)
Marie-Christine Simon (ANRS)
Didier Jayle (Pistes)
Christophe Martet (Pistes)
Philippe Périn (Pistes)
Gilles Pialoux (Pistes)
Charles Roncier (Pistes)

**conception graphique**
Céline Debrenne
Vincent Perrottet
**impression**
Stipa / 4M

anrs

# Une agence publique de recherches pour lutter contre le sida et les hépatites virales

Agence d'objectifs, l'Anrs définit des priorités scientifiques dans une dynamique permanente d'animation. Agence de moyens, elle soutient financièrement des programmes et des bourses de recherche, dans toutes les disciplines, après évaluation par ses instances scientifiques.

→ www.anrs.fr

## → L'ANRS C'EST :

* une équipe de **47** personnes
* un budget annuel de **43,5** millions d'euros dont **95%** pour la recherche
* **2** appels d'offres annuels
* **235** demandes de financement par an et plus d'une centaine de projets financés
* **600** publications scientifiques en 2009

## → L'ANRS EN FRANCE :

* **60** études cliniques en cours dont :
  **31** essais thérapeutiques
  **16** cohortes
  **13** études physiopathologiques
* **11 000** patients inclus
* un réseau de **300** services hospitaliers
* **6** centres de méthodologie et de gestion
* **1** biothèque centralisée

## → L'ANRS AU SUD :

* **25%** du budget annuel
* **8** sites de recherche en Afrique, Asie, Amérique latine, Moyen-Orient
* **65** études en cours dont la moitié en recherche clinique

1 **Editorial**
Jean-François Delfraissy, Didier Jayle, Gilles Pialoux

## La déclaration de Vienne : décriminaliser l'usage de drogues

4 **Déclaration de Vienne : et maintenant ?**
France Lert

6 **Le texte intégral de la Déclaration**

8 **Usage de drogues, VIH, VHC : l'impasse de la criminalisation**
Marie Jauffret-Roustide

13 **Droits humains et VIH : mettre fin aux centres de détention pour usagers de drogues**
Gilles Raguin, Gilles Brücker

## Recherche clinique

16 **Mise à jour des connaissances avec Anthony Fauci**
Gilles Pialoux

20 **Persistance du VIH et réservoirs viraux**
Asier Sáez-Cirión

23 **Activation immunitaire généralisée et infection VIH**
Livia Pedrosa-Martins

26 **Résistances : état des lieux du Nord au Sud**
Laurence Morand-Joubert

30 **Transmission de virus résistants : la recherche progresse… à petit pas**
Hugues Fischer

32 **Anti-CCR5, anti-CCR2 : un espoir pour les séropositifs**
Franck Barbier

## Thérapeutique

36 **Première ligne antirétrovirale : nouvelles combinaisons et nouvelles molécules à la loupe**
Jacques Reynes

38 **Papillomavirus, VIH et cancer du canal anal : quels enjeux en 2010 ?**
Christophe Picketty

40 **Tuberculose : la bonne nouvelle de l'essai Camelia***
Christophe Martet

41 **La coinfection VIH/VHC : prise en charge et accès au traitement**
Isabel Lefevre

44 **Rapport Yeni 2010 : le traitement comme prévention* s'impose**
France Lert, Gilles Pialoux

## Prévention

46 **Microbicides : Caprisa relance l'espoir***
Didier Jayle, Charles Roncier

48 **Bernard Hirschel : après les critiques, la consécration ?***
Renaud Persiaux

51 **La consécration du paradigme biomédical de la prévention ?**
Nathalie Bajos, Françoise Dubois-Arber, Vinh-Kim Nguyen, Laurence Meyer

53 **Prophylaxie pré-exposition : vers des essais de grande ampleur**
Gilles Pialoux

55 **Les relations sexuelles concomitantes comme moteur du VIH en Afrique : la fin d'une idée reçue ?**
Moritz Hunsmann

## Santé publique, sciences sociales

60 **La recherche communautaire : une approche innovante à développer sans modération**
Emilie Henry, Bruno Spire

63 **Rien ne se fera sans les séropositifs***
Christophe Martet

64 **« Test and treat » : quid du dépistage ?**
Veronica Noseda, Vincent Douris

68 **Homo-bisexuels masculins au Sud : il est temps d'agir !**
Joseph Larmarange

71 **Commerce du sexe : quelles réponses face à la vulnérabilité des personnes ?**
Laurent Geffroy

75 **Vieillir avec le VIH : des besoins qui se confirment**
Sophie Fernandez, Adeline Toullier, Christian Andréo

78 **Lutte contre la stigmatisation et les discriminations : des discours à la réalité**
Othoman Mellouk

## Politique

82 **Michel Kazatchkine : « J'ai ressenti à Vienne un élan, une ferveur et une énergie que je n'avais pas vus depuis dix ans »**
Propos recueillis par Nestor Hervé et Christophe Martet

85 **Gates et Clinton à l'assaut de la pandémie***
Eric Favereau

86 **L'accès à la charge virale VIH dans les pays à ressources limitées : état des lieux et orientations pour l'action**
Cristina d'Almeida, Benjamin Coriat, Christine Rouzioux

91 **La taxe « Robin des bois », ou comment financer la lutte contre le sida autrement**
Henri Jautrou

94 **Au cœur du tourbillon***
Charles Roncier

* Articles publiés sur vih.org et yagg.com

**Cet exemplaire a été imprimé avec le soutien de Bristol-Myers Squibb.**