

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'icône-claude 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.

Pendant deux ans, ses présentations ont hérisé 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 sida¹ et du Rapport Lert-Pialoux²), 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 conférence³, 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.*

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

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. »

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.

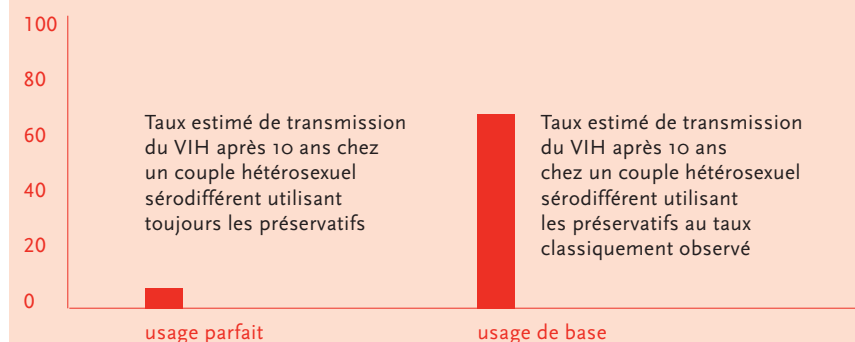
Selon lui, l'expansion du traitement et son efficacité croissante diminuent le nombre de personnes potentiellement contaminantes, et donc le nombre de nouvelles infections dans les PED. Et de citer des estimations : « Toutes choses étant égales, sans traitements antirétroviraux, il y aurait eu 50 % à 100 % fois plus de contaminations en 2000. »

Il cite encore une étude toute récente,

Pour lui, c'est sûr, il faut dépister et traiter le plus de monde possible.

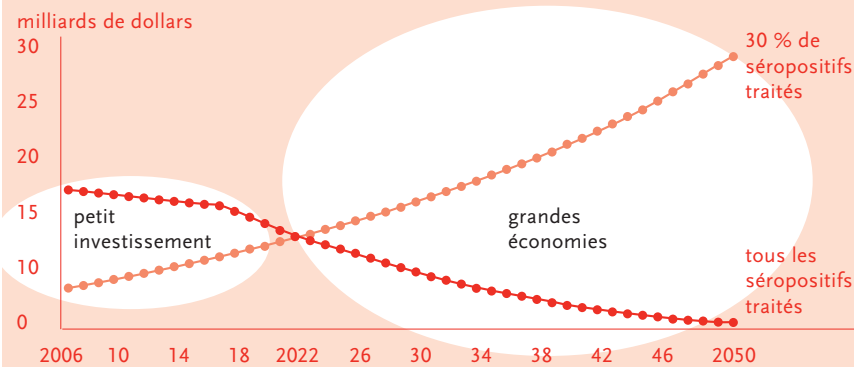
Bien sûr, cela aura un coût

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

publiée par Montaner dans le *Lancet* du 18 juillet⁴, qui porte sur une population d'usagers de drogue injectable dans la province canadienne de Colombie-britannique, déjà présente 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/mm³ – 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 les 16 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 coûté 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 séro-

positives 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. »

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 », [WEPL0101](http://www.weplo101.com)

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