

Vancouver

XI^e conférence internationale sur le sida • 7-12 juillet 1996

NUMÉRO

SPÉCIAL

AUTOMNE 1996

100 francs

"ONE WORLD ONE HOPE"*



RÉDUCTION DES RISQUES
DÉPISTAGE À DOMICILE
BISEXUALITÉ
PRÉVENTION CIBLÉE
VULNÉRABILITÉ
PRISON
COMPLIANCE
TRANSMISSION MÈRE-ENFANT
VACCIN
MICROBICIDES
MULTITHÉRAPIES
CHARGE VIRALE
PRIMO-INFECTIION
RÉSISTANCES ET MUTATIONS
CHEMOKINES



anRs
AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES SUR LE SIDA

le Journal du sida

TRANSCRIPTASE

ÉDITORIAL		SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES	
Deux mondes, deux espoirs	3	Impact économique de l'épidémie dans les pays en développement	45
Laurent de Villepin, Gilles Pialoux et Yves Souteyrand		Alan Whiteside	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES	
« La prévention, ça marche » ?	5	Religions : des engagements multiples	48
Dana Rudelic-Fernandez		Antoine Lion	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		VACCINS	
Transmission hétérosexuelle et réseaux d'échange	6	Vers des essais vaccinaux de phase III ?	49
Benoît Ferry		Yves Souteyrand	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		VACCINS	
Femmes : une responsabilité en manque de pouvoir	8	Recherche vaccinale : obstacles et doutes	52
Anne Souyris		Dominique Salmon-Céron	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		VACCINS	
Microbicides et prévention locale : une affaire d'hommes aussi	10	L'immunité muqueuse	54
Marie Ahouanto		Laurent Finkielstein	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Gais et prévention : nouvelles données	13	L'ADN « nu » : nouvelle piste vaccinale ?	56
Marie-Ange Schiltz, Philippe Adam et Michael Bochov		Hélène Pollard	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Début d'autonomisation des recherches sur la bisexualité	15	La charge virale en première ligne	57
Catherine Deschamps		Henri Agut	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
L'impact de la prévention sur la précocité sexuelle	16	Chémokines et VIH	58
Dana Rudelic-Fernandez		Yves Rivière	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Jeunes toxicomanes : des données alarmantes	18	Sujets asymptomatiques à long terme et non progressseurs	61
Serge Hefez		Brigitte Autran et Fabienne Hadida	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Seringues : échanges avec ou sans partage	20	Traitements antiviraux : les essais phares et les questions en suspens	63
Serge Hefez		Gilles Pialoux	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Prostitution : succès et impasses de la prévention	22	Des mutations aux résistances	65
Anne Serre		Christine Jacomet	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Epidémie et milieu carcéral	25	Le « fitness », capacité répliquative des virus sauvages et mutants	69
Claude Veil		Christine Jacomet	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Controverse sur les tests de dépistage à domicile	28	Interactions entre les antirétroviraux et les opiacés : études en cours	70
Michel Rotily		Pierre Poloméni	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Quantifier la qualité de vie ?	30	Primo-infection : la course à l'éradication	71
Patrick Stoessel		Roland Landman	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Révélation à l'enfant de la maladie de ses parents	33	Prophylaxie après un accident d'exposition au sang	73
Françoise Weil-Halpern		Caroline Semaille	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Continuité et discontinuité de la prise en charge	34	Pneumocystose et toxoplasmose : timides avancées	74
Vincent Pachabézián et Pierre Poloméni		Christophe Piketty	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Nouvelles approches en soins infirmiers	36	Infections à CMV : le banc d'essai des traitements	75
Antoinette Gimenez-Lambert		Sophie Matheron	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Personnes atteintes : témoignages et sciences sociales	38	Mesures de la charge virale dans le sperme	77
Janine Pierret		Isabelle Heard	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Les tendances de la pandémie	40	Approches thérapeutiques chez l'enfant	79
Jean-Baptiste Brunet		Christian Courpotin	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Sida et développement : l'impossible changement de paradigme ?	41	Histoire naturelle de l'infection chez l'enfant	80
Claude Raynaud		Catherine Dollfus	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES		RECHERCHE	
Développement et VIH : de cause à effets	43	Facteurs de risque et de réduction de la transmission mère-enfant	81
Mathieu Verboud		Laurent Mandelbrot	
SANTÉ PUBLIQUE/SCIENCES SOCIALES			
Allaitement artificiel versus maternel : la leçon révolutionnaire de Soweto	44		
Eric Chevallier			

Deux mondes, deux espoirs

Le point est unique mais l'interrogation est double : one world? – one hope? Le scepticisme qu'inspire la généreuse pétition de principe – « *One world, one hope* » – sous laquelle s'affichait cette XI^e conférence internationale porte d'abord sur l'unicité d'un monde dont les parties sont radicalement inégales face à l'épidémie. Mais l'interrogation renvoie également à l'opportunité, la densité, et à la nature d'un espoir aussi diversement ressenti que partagé. Et c'est bien ce mot-là – *espoir* – qui est nouveau et qui change la donne.

Une chape de plomb pesait sur les dernières conférences, le même constat s'imposait à tous : le traitement de la maladie avançait à une vitesse inversement proportionnelle à la propagation de l'épidémie. *Mutatis mutandis*, ce carcan étroit d'une réalité figée s'imposait à chacun, réduisant d'autant l'intensité des questionnements dans chaque champ d'étude et d'intervention. L'exemple de la transmission mère-enfant montre bien comment chaque avancée relance la dynamique de la connaissance et de sa mise en pratique (voir l'article de Laurent Mandelbrot, p. 81), et change les termes des débats stratégiques (voir l'article d'Eric Chevallier, p. 44).

Les progrès récents et spectaculaires de l'arsenal thérapeutique contre la maladie ont tracé une frontière virtuelle au sein même de la conférence, et peut-être bien dans la conscience de chaque conférencier. D'un côté, la conviction que le traitement de la maladie, celui qui permettra, sinon d'éradiquer le virus, à tout le moins de réduire ses effets dévastateurs, est à portée de main. De l'autre, la prudence et le doute de ceux qui, échaudés par les déceptions passées, jugent toute forme d'optimisme déplacée, sinon dangereuse. Cette ligne de fracture a traversé toute la conférence, mais le plus souvent de manière implicite – c'est-à-dire que, selon les orateurs, selon les lieux ou les moments, on ne parlait plus du même sida. Deux représentations, deux diagnostics qui peuvent s'illustrer par deux formules définitives énoncées en séance plénière et, qui plus est, par deux activistes américains. Eric Sawyer : « *Ne croyez pas ceux qui prétendent qu'ils ont trouvé le traitement de la maladie.* » Scott Hammer : « *Désormais, l'éradication du virus dans l'organisme d'une personne infectée peut être envisagée.* »

**Laurent de Villepin (le Journal du sida),
Gilles Pialoux (Transcriptase)
et Yves Souteyrand (ANRS)**

Pourtant, s'il a été rarement explicité, ce clivage a provoqué un mini big-bang dans la conférence, brisant une forme d'unanimité obligée, libérant de nouveaux espaces de confrontation et générant de multiples sujets de discussion. Contrairement aux autres conférences, où les discours, les thèses, les résultats étaient énoncés les uns après les autres, les uns à côté des autres, on a enfin trouvé matière et occasions à se répondre, se contredire. Pour la première fois, les organisateurs avaient prévu, mis en scène, une forme de débats ouvertement contradictoires en séance plénière ou en ateliers : sur les essais vaccinaux, la législation en matière de toxicomanie, la pathogénèse (avec le désaccord apparent entre David Ho et Giuseppe Pantaleo)¹ ou le dépistage à domicile (voir l'article de Michel Rotily, p. 28). Mais la confrontation des thèses et des pratiques dépassa largement ces cadres pré-organisés : on la retrouva, dans les sessions sur les traitements, les stratégies thérapeutiques et, singulièrement, dans l'effervescence sur le thème de la primo-infection (voir l'article de Roland Landman, p. 71).

L'un des constats, assez frustrant, que l'on peut faire est que les acquis et les hypothèses formulées autour de cette nouvelle donne thérapeutique n'ont quasiment pas encore été intégrés dans les travaux présentés à Vancouver dans le champ des sciences sociales et de la santé publique. Sans doute ce découplage entre progrès thérapeutiques et sciences sociales peut-il s'expliquer par une raison de calendrier : les premiers seraient trop récents pour avoir déjà été intégrés par les secondes. On devine bien, pourtant, que le saut qualitatif accompli ces derniers mois dans la thérapeutique est de nature à remettre en cause bien des pré-supposés en matière de prévention, de dépistage et de prise en charge. A Vancouver, on n'a pas abordé de front le bouleversement des représentations, des problématiques et des pratiques face à l'épidémie, bouleversement plus ou moins sensible selon les pays, et que l'on ressent fortement dans le nôtre.

Pour autant, la conférence a témoigné d'un renouvellement

salutaire des travaux et réflexions en santé publique.

Parmi d'autres questionnements relevés dans les contributions publiées dans ce numéro, on retiendra d'abord les paradoxes concomitants aux programmes de prévention analysés par Serge Hefez dans le champ de la toxicomanie (voir p. 18) et par Anne Serre concernant la prostitution (voir page 22). Le premier souligne la « mauvaise surprise » causée par l'évaluation négative de l'efficacité (mesurée par la séro-incidence des usagers utilisateurs vs les non-utilisateurs) de certains programmes d'échange de seringues (PES). Ce mauvais résultat s'expliquerait par la vocation de « bas seuil » des PES, qui attirerait les usagers les plus marginalisés, et donc les plus vulnérables aux risques, faussant la comparaison avec une population témoin mieux insérée socialement et plus réceptive à la prévention. A cela s'ajoute ce que l'auteur pointe comme « *les cercles vicieux* » des programmes de réduction des risques basés sur la substitution, qui, en resocialisant les usagers, démultiplient les causes et les occasions de la transmission (échanges sexuels, vide existentiel, grande fréquence des shoots collectifs de dérivés cocaïnés). De son côté, Anne Serre relève que le succès réel du programme « 100 % condom » mené en Thaïlande auprès des prostituées des maisons closes coïncide avec une diminution de ces dernières et une augmentation corrélative de la fréquentation des salons de massage et des restaurants « spécialisés » où l'utilisation du préservatif est moins systématique. Ce déplacement pourrait être un effet induit par le programme de prévention lui-même.

Ces deux exemples amènent à la même conclusion : « *L'évaluation ne doit pas être considérée comme un instrument de contrôle, mais plutôt comme un outil permettant d'adapter les stratégies en permanence en fonction de l'évolution des besoins de la population au cours du temps.* »²

Pour sa part, Dana Rudelic-Fernandez met à jour un glissement méthodologique dont les racines sont clairement idéologiques : au détour de certaines évaluations de programmes de prévention, il apparaît que le retardement de l'âge du premier rapport sexuel et la diminution du nombre de partenaires chez les jeunes ne sont plus simplement un effet éventuellement observé mais un objectif recherché. Or, cet objectif répond plus à une volonté idéologique qu'à un véritable souci d'efficacité en matière de prévention (l'éventuelle prise de risque n'étant pas annulée mais simplement retardée). Une autre face de cette idéologisation de la prévention est mise en lumière par Marie-Ange Shiltz, Philippe Adam et Michael Bochow : il s'agit du modèle unique et indifférencié de la prévention chez les gais (le « tout préservatif », autrement dit la capote obligatoire pour tous et en toute occasion), qui découle de l'idée généreuse

qu'il n'y aurait pas lieu de faire de différence entre séropositifs et séronégatifs. Ce modèle montre aujourd'hui ses limites et les auteurs se satisfont d'une meilleure prise en compte de la réalité par les leaders activistes gais américains, qui se rapprochent ainsi du pragmatisme dont font preuve les Australiens depuis déjà quelques années.

Cet affinement des problématiques de la prévention ne recoupe qu'en partie le paradigme quasi officiel de la conférence énoncé par l'anthropologue Richard Parker, en relais avec Jonathan Mann (voir l'article de Janine Pierret, p. 38) : les questions à résoudre et les avancées à accomplir doivent dépasser le simple changement des comportements individuels et viser la dimension sociale pour diminuer la vulnérabilité des personnes et des populations fragilisées face à l'épidémie. Ce paradigme est de toute évidence une clef, non pas universelle, mais qui s'applique aussi bien aux individus exclus ou marginalisés des pays riches qu'aux populations des pays pauvres. Cependant, faute d'analyses précises des mécanismes de la vulnérabilité et des moyens de la réduire, on en est trop souvent resté aux déclarations de bonnes intentions et généralités globalisantes (voir l'article de Claude Raynault, p. 41). A l'évidence, il n'y a pas de réponse unique, tant l'épidémie est devenue complexe et fragmentée. La diffusion du virus dépend autant de caractéristiques démographiques, économiques et socio-culturelles que de la qualité et de l'importance des interventions mises en œuvre (voir l'article de Jean-Baptiste Brunet, p. 40). De ce point de vue, les progrès thérapeutiques n'auraient pas été (ou n'auraient pas dû être) le seul motif d'espoir de la conférence : on peut maintenant mesurer les effets positifs d'un effort de prévention dans certains pays comme la Thaïlande ou l'Ouganda. Parallèlement, les connaissances devant permettre à cette prévention d'être encore plus efficace s'affinent (voir l'article de Benoît Ferry, p. 6). Finalement, peut-être aurait-il été plus clair, plus réaliste et plus efficace de retenir le slogan : « *Two worlds, two hopes.* » Pour l'heure, et pour longtemps sans doute, l'espoir d'un traitement ne concerne que les personnes atteintes des pays du Nord. En attendant que les consciences morales et les volontés politiques nous guérissent de cette injustice, il n'existe qu'un moyen de la réparer : transformer cet autre espoir que constitue la prévention en une réalité. ■

1. David Ho met en avant le rôle prédominant des facteurs viraux dans le développement de la maladie, alors que pour Giuseppe Pantaleo, ce sont essentiellement les facteurs de l'hôte qui modulent la réponse immunitaire. Pour des raisons techniques, nous n'avons pas pu rendre compte des présentations sur la pathogénèse dans ce numéro.

2. Cf. Anne Serre page 22.

« La prévention, ça marche » ?

« **L**a prévention du VIH, ça marche. » Cette phrase a été un leitmotiv de la conférence. A travers le choix des communications orales, les organisateurs ont voulu montrer que les interventions préventives « culturellement sensibles » et ancrées dans une approche communautaire peuvent contribuer de manière significative au changement des comportements.

Comparativement aux conférences d'Amsterdam et de Berlin, où l'on débattait encore de l'intérêt de différents types d'actions préventives, peu, voire aucune problématisation de ces thématiques n'a été entendue à Vancouver. De même, alors que les évaluations quantitatives abondaient, faisant parfois montre de résultats spectaculaires [a], les auditeurs sont restés sur leur faim à la fois quant à la description des actions de prévention évaluées et l'analyse des méthodes d'évaluation, problématiques qui devraient cependant être considérées comme prioritaires, tant par les chercheurs que par les organisateurs de la conférence.

De ce point de vue, le symposium satellite¹ qui s'est tenu la veille de la conférence internationale s'est démarqué de l'optique adoptée à la conférence même. Cette journée a permis de faire un véritable bilan de la prévention du VIH et de poser un regard sur les priorités pour la recherche dans les années à venir².

Les succès de la prévention : qu'avons-nous appris ?

Une interrogation a traversé plusieurs communications : pourquoi la prévention du VIH a-t-elle porté des résultats particulièrement intéressants dans certains pays ? Que nous enseignent les exemples de la Thaïlande, de l'Ouganda ou de la Tanzanie rurale (Mwanza) ? Quel sens attribuer aux succès de la prévention dans les pays développés comme le

Canada ou l'Australie, où le nombre de nouvelles infections reste stable et où l'infection conserve encore le paradigme qui était celui du début de l'épidémie, avec notamment un nombre faible d'infections chez les usagers de drogues³ ?

L'atelier « *Working with communities* » du symposium satellite a traité de quatre exemples de prévention efficace : deux dans les pays développés et deux dans des pays en développement⁴. Au-delà des différences géographiques et des disparités épidémiologiques, plusieurs points communs entre les quatre projets ont émergé.

Premièrement, les actions présentées semblaient toutes avoir été accompagnées d'une forte volonté politique. Le fait que le gouvernement soit impliqué dans les projets préventifs a semblé essentiel pour les résultats obtenus. La prise de conscience, l'implication parfois précoce des responsables politiques semblait être un trait partagé par les quatre exemples analysés.

Deuxième trait commun : la réponse communautaire. Qu'elle soit formalisée (par exemple une initiative communautaire reprise et formalisée par le gouvernement) ou spontanée et informelle (par exemple des clans et des tribus ougandais habitués à prendre en charge leurs problèmes), la réponse communautaire a joué un rôle central dans le succès des actions présentées. Dans des pays comme le Canada et l'Australie, l'éducation à la santé au niveau communautaire avait précédé l'arrivée de l'épidémie de sida. Cela a permis à la prévention du VIH de trouver sa place dans une politique de promotion de la santé communautaire déjà existante.

Enfin, le partenariat entre le gouvernement et les communautés a également été souligné comme un facteur essentiel pour le succès de la prévention. En plus d'un engagement financier sur plusieurs années et d'une politique gouvernementale innovante⁵, l'infection par le VIH a conduit à un changement dans la façon de travailler des acteurs de

Dana Rudelic-Fernandez
(Crips, pôle Recherche)

santé publique. Les partenaires nationaux et locaux, les associations, le pouvoir politique et les différentes communautés se sont trouvés, souvent pour la première fois, autour de la même table, en situation de travailler ensemble⁶. Une telle initiative supposait également une redéfinition commune des priorités en termes de besoins préventifs, ainsi qu'un plan d'action global. Plus généralement, plusieurs présentations orales ont insisté sur la nécessité de mener l'action aussi aux plans législatif et politique [b]. A ce titre, deux questions essentielles ont été soulevées : la nécessité d'agir non seulement en éduquant mais aussi en légiférant, en particulier contre la discrimination [c], et, en second lieu, de transformer les résultats des recherches existants en pistes d'action et d'aboutir à leur application effective. En effet, comme l'a souligné Peter Aggleton, la question : « *Comment influencer la volonté politique à partir des résultats que l'on possède déjà ?* » doit être considérée comme un sujet de recherche en soi.

Quelles priorités pour la recherche ?

En clôturant cette journée, Peter Aggleton a avancé quelques analyses et priorités pour l'avenir. En complément des enquêtes de type KABP, qui, selon lui, « *prétendent être essentielles pour la prévention et engagent des coûts extrêmement importants, mais ont, en Europe, faiblement influencé les stratégies de prévention* » [d], il devient aujourd'hui urgent d'entreprendre des recherches permettant de « contextualiser » ces données et de comprendre les raisons pour lesquelles les individus s'engagent dans des comportements à risque, qu'il s'agisse de pratiques sexuelles ou d'usage de drogues. Des études descriptives permettront d'étudier le sens des comportements et des croyances à partir des contextes et des situations de vie, en tenant compte des spécificités de différentes cultures. Des études d'interventions multiples, qui compareraient les forces et les faiblesses de différents modes d'intervention et d'évaluation, deviennent d'autant plus importantes

[a] Ceci alors même que les modes d'intervention et les techniques d'évaluation ne semblaient guère avoir évolué depuis la dernière conférence.

[b] Notamment celles de Peter Aggleton et Jacob Gayle.

[c] Sur ce plan, les exemples de l'Australie et du Canada ont été cités.

[d] Traduction libre.

qu'on s'aperçoit qu'aucune intervention n'est efficace à elle seule. Enfin, la priorité, dans les cinq prochaines années, selon Peter Aggleton, doit être donnée aux *analyses des politiques face au VIH*, question ayant reçu jusqu'ici une attention insuffisante de la part des chercheurs. ■

1. « HIV Prevention Works », symposium satellite de la XI^e conférence internationale sur le sida, 6 juillet 1996.
2. Plusieurs communications ont été consacrées

à la recherche dans le domaine de l'évaluation : Kyung-Hee Choi, Thierry Mertens, « Preventing sexual transmission » ; Catherine Hankins, Alex Wodak, « Preventing IDU transmission » ; David Holtgrave, Susan Foster, « Cost analysis » ; Quarraisha Abdool Karim, Peter Aggleton, « Future directions ».

3. John Ballard, « Preconditions for effective policy: the Australian experience », session n° 354, abstract indisponible.
4. Elizabeth Madraa, « National case study - Uganda » ; Dina Juras, « National case study - Canada » ; Wiput Phoolcharoen, « National case

study - Thailand », « National case study - Australia ». Une publication des actes de la journée est prévue.

5. Comme l'a montré John Ballard sur l'exemple australien (J. Ballard, op. cit.).
6. Frank Beadle De Palomo, « Improving HIV prevention programs through HIV prevention community planning: the convergence of politics, programs, and policy », WeD 590.
7. Cette problématique se pose aussi bien concernant les pays développés (WeD 590) que les pays en développement (Sophia Mukasa-Monico, « Meet the experts 204 - Taso », WeD 591).

Que nous enseignent les dix années de lutte contre le sida ?

- Que les approches systémiques sont celles qui fonctionnent le mieux.
- Que les campagnes médiatiques à destination du grand public, combinées avec des actions de proximité d'apprentissage des savoir-faire et savoir-être auprès des groupes spécifiques, peuvent aboutir à des changements de comportement.
- Que les interventions conçues en fonction des recherches qualitatives préliminaires et basées sur des modèles psychosociologiques explicites ont plus d'impact que les interventions d'information générale.
- Que l'implication des personnes infectées et affectées par le VIH dans la prise de décisions politiques est indispensable.
- Qu'une approche multisectorielle est souhaitable : le sida n'est pas seulement un problème de santé publique, il

engage des questions telles que les droits des femmes, la pauvreté, etc. Il est nécessaire de surmonter la « compartimentalisation » de la recherche et d'impliquer toutes les disciplines nécessaires afin d'aborder la question préventive de manière globale.

- Que l'évaluation reste essentielle : ne pas évaluer n'est pas éthique ; l'évaluation des résultats (« outcomes ») est aussi importante que celle des « input » et des processus ; l'évaluation de l'impact de la prévention est encore insuffisante auprès de certains sous-groupes : une diminution globale des comportements à risque peut cacher une augmentation des mêmes comportements auprès de certains sous-groupes de la même population. Nous devons nous assurer que les interventions préventives ne créent pas les conditions de risque que nous cherchons à éviter.

Transmission hétérosexuelle et réseaux d'échange

La transmission hétérosexuelle compte pour plus de 70 % de toute la transmission du VIH chez les adultes. Mais l'évolution des connaissances à propos de tous les éléments qui fondent les systèmes d'échanges sexuels n'est pas apparue comme un thème central de la conférence. Les recherches récentes ont montré que la fréquence des rapports sexuels n'est pas très différente entre les populations du monde. Certains aspects culturels et sociaux des pratiques et de l'activité sexuelle sont quant à eux variés, et sont en relation étroite avec la transmission du VIH.

Les enquêtes nationales sur les comporte-

ments sexuels continuent de fournir de nombreux indicateurs sur les pratiques et leur comparaison entre les pays. Au-delà des enquêtes françaises, anglaises et américaines, qui ont fait l'objet de nombreuses publications, des analyses comparatives ont été initiées par différents acteurs. C'est notamment le cas de l'Action coordonnée européenne sur 15 enquêtes nationales en Europe¹, mais aussi de l'OMS qui a comparé 16 enquêtes nationales dans les pays en développement². Malheureusement, aucun *abstract* n'a mentionné la douzaine d'Enquêtes nationales de démographie et de santé (EDS/DHS), qui fournissent des indications comparatives sur les comportements sexuels dans les pays en développement. Enfin, Durex a fait mener des enquêtes rapides sur les

Benoît Ferry
(Ceped/Orstom)

comportements sexuels des 16-45 ans et les préservatifs dans quinze pays du monde³. Ces enquêtes montrent de grandes différences concernant les connaissances et comportements face au sida selon les pays, les âges et le sexe. Cependant, les limites méthodologiques de cette série d'enquêtes ne permettent pas de solides conclusions comparatives.

On a souvent mis en doute la fiabilité des déclarations des personnes questionnées dans les enquêtes sur les comportements sexuels. Plusieurs études méthodologiques montrent que le niveau de concordance entre les déclarations et les comportements effectifs est

Les études ont montré que plus l'écart d'âge entre les partenaires est grand, plus le risque d'infection est important.

assez élevé⁴; cependant, l'interview personnelle face à face ne garantit pas des résultats totalement précis, notamment pour le comportement sexuel des femmes. On relèvera particulièrement sur ce sujet une étude⁵ menée au nord de la Thaïlande, qui compare de façon précise la fiabilité des données sur les comportements sexuels entre les couples hétérosexuels discordants et non discordants en termes de VIH.

Il est intéressant de noter que les enquêtes récentes sur les comportements sexuels dans les populations générales montrent que le niveau de connaissance du sida et de sa transmission s'est amélioré, et que l'on observe des changements, parfois importants, concernant l'usage des préservatifs; cela n'induit pas, cependant, d'autres changements majeurs dans les comportements sexuels^{6, 7, 8}.

Les réseaux sexuels

Les réseaux sexuels apparaissent de plus en plus importants dans l'analyse de la croissance de l'épidémie. Cependant, quelques-uns des chercheurs réputés sur ce thème n'étaient pas à la conférence; ce fut notamment le cas de Caldwell, Orubuloye, Anderson, Anarfi, Hudson et quelques autres. Une séance, dirigée par Anne Buvé, s'est efforcée de faire la synthèse des connaissances sur l'hétérogénéité de la transmission hétérosexuelle. Cette hétérogénéité pourrait justifier les importantes différences de prévalence observées en Afrique.

L'un des aspects clés est constitué par l'hétérogénéité des comportements, des relations et des réseaux sexuels dont Morris⁹ a présenté une brillante synthèse. L'équipe de Morris¹⁰ a collecté des informations se rapportant à la distribution des partenaires sexuels simultanés ou en séquence dans un échantillon de la population générale de 15 à 49 ans du district de Rakai, en Ouganda, en enregistrant la date du premier et du dernier rapport sexuel avec chaque partenaire et en examinant les périodes de recouvrement. Ils en ont déduit que les relations concurrentes de longue durée jouent un rôle clé dans la rapidité et l'importance de la transmission du VIH. Ainsi, les partenaires concomitants contribuent à un plus haut niveau de VIH qu'une séquence de relations monogames, même lorsque le nombre de partenaires n'est pas différent. Les individus ayant simultanément plusieurs partenaires appar-

tiennent à une structure de réseau plus étendue. Dans la même zone en Ouganda, l'équipe de Ssengonzi¹¹ s'est intéressée aux effets du statut socio-économique sur les réseaux et les comportements sexuels, et leurs implications sur la dynamique de la transmission du VIH. Ils concluent que plus le statut économique est élevé, plus on a de partenaires et de partenaires concurrents, mais si le statut économique est bas, on utilise moins de préservatifs et on a plus accès à des partenaires extérieurs. Ces résultats viennent confirmer ce que l'on avait évalué par des modèles¹² qui indiquent que la croissance de l'épidémie peut être plus élevée dans une situation où le multipartenariat concomitant est élevé, mais qu'il faut tenir compte d'autres facteurs tels que l'hétérogénéité de l'activité sexuelle, la durée moyenne d'une relation, etc.

Le poids du multipartenariat concomitant est d'autant plus important s'il constitue une pratique d'un « *core-group* »¹³. Les « *core-groups* » (groupes d'individus ou noyaux sexuellement très actifs) sont une des catégories centrales de l'épidémiologie des MST. Dans le cadre du VIH, ils prennent une importance particulière dans l'explication de la dynamique de l'épidémie. Plummer¹⁴ définit le « *core-group* » comme une sous-population dont chaque individu transmet une MST à plus d'une personne. Cela recouvre un noyau de transmission, et la question est de savoir si ce noyau a des échanges avec d'autres sous-populations qui sont à moindre risque – sinon l'épidémie resterait cantonnée dans ce noyau. Le principal noyau identifié et retenu pour la transmission sexuelle (en l'absence d'existence de pratiques homosexuelles fréquentes) est celui des prostituées. D'après Koopman¹⁵, c'est lors des premiers temps de la survenue du virus au sein du groupe que se fait le gros de la transmission, particulièrement si les individus sont très actifs sexuellement et s'il y a un changement important de partenaires. Une attention particulière, notamment pour le vaccin, devrait donc concerner l'émergence de l'infection dans les groupes sexuellement les plus actifs.

Les échanges entre différentes classes d'âge constituent un moteur important de la dynamique de l'épidémie. Cette caractéristique de l'écart d'âge entre les partenaires avait été relativement négligée dans l'approche des comportements sexuels. Les études ont mon-

tré que plus l'écart d'âge entre les partenaires est grand, plus le risque d'infection est important¹⁶. En effet, si l'un des partenaires est plus âgé, il présente un plus grand risque de transmission du VIH, du fait qu'il a eu un plus grand nombre de partenaires dans sa vie et qu'il a eu des expériences sexuelles plus variées qu'un partenaire plus jeune ou du même âge que lui. Si, dans une population, ces écarts sont la norme habituelle entre les partenaires, cela contribue sensiblement à la croissance de l'épidémie. On peut même démontrer que si les partenaires avaient tous strictement le même âge, l'épidémie s'éteindrait d'elle-même sur le long terme¹⁷.

Il est regrettable que les sessions sur les modèles de simulation n'aient pas apporté beaucoup d'informations nouvelles et ne permettent pas d'envisager au mieux l'intégration complète des données sur les réseaux sexuels dans les modèles de prévision et les analyses de scénarios. Les informations sur les comportements et les réseaux sexuels sont en effet cruciales pour projeter le futur de l'épidémie de sida, mais aussi pour comprendre les mécanismes socio-comportementaux de sa transmission et pour développer des modèles innovants de prévention.

Les maladies sexuellement transmissibles

Il paraît maintenant très probable que la présence d'autres maladies sexuellement transmissibles, ulcéraires ou non ulcéraires, augmente le risque de transmission sexuelle du VIH¹⁸. L'ulcère génital, le chancre en particulier, peut augmenter fortement, de deux à cinq fois, la probabilité de transmission du VIH¹⁹. Les explications possibles de ces différences de prévalence trouvent leurs origines dans le comportement sexuel, l'utilisation et l'efficacité des traitements de MST, et la prévalence d'autres facteurs de risque pour l'acquisition des MST, comme la circoncision.

Dans les populations à haut niveau de MST, on pourrait attribuer à ces dernières plus de 50 % des cas de transmission du VIH²⁰. Wasserheit montre que la prévalence du VIH dépend étroitement de la prévalence des MST dans les populations hétérosexuelles, et donc que la prévention effective des MST pourrait être un moyen puissant pour prévenir l'expansion de l'infection par le VIH. Cela corrobore les études de simulation faites notamment à Nairobi et Kinshasa²¹.

La circoncision

Deux études^{22, 23} avaient révélé une association négative entre la circoncision des hommes et la prévalence de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne (plus les hommes

étaient circoncis, moins la prévalence de l'infection était élevée). D'autres études ne sont pas parvenues à la démontrer²⁴. Biologiquement, il est plausible que l'absence de circoncision augmente la susceptibilité au VIH, mais on ne sait pas vraiment si la circoncision a un effet direct dans la transmission du VIH, ou indirect, à travers, par exemple, son rôle protecteur vis-à-vis des MST ulcéraives. Une synthèse épidémiologique²⁵ montre que les résultats des études récentes suggèrent que la circoncision masculine ré-

duit la susceptibilité au VIH. Ceci pourrait expliquer une partie de la grande variabilité géographique de la transmission du VIH selon les populations.

Au cours des années récentes, on a fait de sérieux progrès dans la compréhension de la transmission hétérosexuelle du VIH. Cela ne s'est que partiellement reflété à la conférence, mais se retrouve dans les publications récentes et les séminaires et ateliers organisés sur les comportements et les réseaux sexuels. Clairement, ces recherches n'im-

pliquent jusqu'à présent que peu de chercheurs, car le champ est complexe et multidisciplinaire. Il est aussi nouveau, et bien des méthodes de collecte et d'analyse restent à inventer. Elles ne permettent pas encore des applications massives qui infléchiraient de façon décisive l'épidémie de sida, notamment dans les pays en développement.

* Voir références en page 86.

Femmes : une responsabilité en manque de pouvoir

L'étude canadienne de Jacqueline C. Gahagan et de Julie M. Fraser (université de Windsor, Ontario)¹, présentée lors d'une session sur les femmes, n'a pas pour seul intérêt de sortir du terrain ressassé des bonnes intentions inefficaces sur la prise de pouvoir des femmes. Elle a surtout celui d'analyser les paradoxes et l'impuissance que, selon les auteurs, ces types de stratégies convoquent à l'insu de leurs instigateurs dans un contexte de déséquilibre de pouvoir entre les sexes, contribuant ainsi au blocage de la situation (augmentation du taux d'incidence, toujours très élevé, chez les femmes).

Cette étude s'appuie sur un échantillon de 57 jeunes gens recrutés à Windsor (Ontario), dans des endroits aussi variés qu'une polyclinique hospitalière gratuite, un centre pour délinquants, une association contre le sida, un campus universitaire, ou encore par le biais de la bouche à oreille. La recherche est d'ordre

qualitatif et repose sur des entretiens semi-directifs, individuels et en groupe. Les participants étaient avant tout encouragés à dire ce qui les empêchait d'avoir recours au *safer sex*. Les deux sexes étaient interrogés – phénomène rare lorsqu'il s'agit de prévention et de sexualité féminines – pour confronter les représentations. Les thèmes et catégories n'ont été produits que dans un second temps, par recoupement des témoignages et analyse de leurs divergences. Or, remarquent les auteurs, « *malgré les différences entre les populations, les thèmes communs de risque, de confiance, de pression, de responsabilité et d'intention ont été relevés* ».

Le premier point relevé par l'enquête est le sentiment quasi unanime émanant des jeunes femmes interrogées de ne courir aucun risque, quand elles ne sont ni prostituées, ni toxicomanes. La plupart se sentent bien plus concernées par une éventuelle grossesse que par le sida ou une MST. Surtout, « *les femmes ont du mal à se dire "sexuellement actives"* ». C'est là qu'apparaît un premier paradoxe : « *Pour la plupart d'entre elles, il semble qu'avec*

Anne Souyris (Arcat-sida/le Journal du sida), d'après J. C. Gahagan et J. M. Fraser (université de Windsor, Ontario)

l'apparition du sida, l'étiquette « sexuellement active » a entraîné une double stigmatisation, la femme ainsi labellisée étant considérée à la fois comme à risque et couchant avec n'importe qui, se retrouvant ainsi indésirable socialement et sexuellement. » Cette situation peut être particulièrement dangereuse, étant donné que, cherchant à éviter cette étiquette, elles peuvent être tentées de moins s'engager dans des comportements de prévention « *si ces comportements servent à communiquer aux autres et à elles-mêmes qu'elles sont effectivement sexuellement actives.* »

Le safer sex : une permission pour l'homme, une pression sur la femme

« *Amour et confiance sont pour ces jeunes femmes un seul et même mot.* » Au point de faire de la confiance un véritable substitut – impossible, par définition, à cumuler – au *safer sex*. En effet, de nombreuses femmes ont exprimé à quel point l'usage du préservatif représentait pour elles l'idée même d'une suspicion d'infidélité. Le raisonnement tautologique est à son comble quand, dans un second temps, arrive l'idée que ne pas mettre de préservatif protège du sida et des MST, puisque c'est une preuve de confiance, donc de fidélité, etc. Ainsi, le second paradoxe ana-

« Nous, chercheurs, demandons aux femmes d'être responsables du safer sex, pendant qu'en même temps nous leur apprenons leur manque fondamental de pouvoir pour exercer cette responsabilité. »

« En dépit de ressources inadéquates, en dépit d'un pouvoir personnel inadéquat, les femmes continuent d'être placées dans la position d'avoir la responsabilité du safer sex. »

lysé par les auteurs est celui-ci : « Alors que certaines décrivent la sexualité non protégée comme un moyen d'affirmer la « qualité » et la crédibilité d'une relation existante, d'autres cherchent à créer une impression de « qualité », de relation de confiance par une sexualité non protégée. »

Il ressort aussi une notion de culpabilité plus ambiguë qu'il n'y paraît face au non-usage du safer sex : « Les jeunes femmes disent globalement se sentir coupables quand elles ont eu des relations sexuelles non protégées. » Mais derrière cette culpabilité affichée, l'enquête relève que ce sentiment est avant tout corrélé dans la perception des jeunes femmes à d'autres paramètres : entre autres, un « désir pas très sûr » et « une fréquence des rapports sexuels pas à la hauteur de ce que veut leur partenaire ». Ce n'est qu'en dernier lieu que la culpabilité était exprimée en lien avec une sexualité non protégée. Ainsi peut-on penser que la culpabilité est à remettre en cause non seulement comme outil de prévention, mais aussi comme simple symptôme d'une conscience préalable. On voit là une culpabilité qui n'est, en effet, que transfert.

En outre, la pression liée au safer sex, ressentie à la fois par les hommes et les femmes interrogés pendant l'enquête comme omniprésente dans leur vie sociale quotidienne, n'est pas de même nature, particulièrement au sein du couple : « Les hommes perçoivent la demande féminine du safer sex comme une permission, alors que les femmes la subissent de la part des hommes comme une pression. »

La culpabilité apparaît donc comme un trompe-l'œil et sa pression inefficace, dans la mesure où elle s'appuie sur d'autres ressorts que celui de la prévention (pouvant même aller contre). Quant au sentiment de responsabilité, critère communément admis comme fiable et utilisé comme point d'appui de la prévention dans bien des cas, il apparaît ici comme pour le moins ambigu, voire « schizophrène. »

En effet, « comme pour l'usage contraceptif, les femmes se sentent responsables du safer sex. Paradoxalement, et bien que la plupart des jeunes femmes revendiquent le partage des responsabilités, il transparaît qu'en tout état de cause, c'est à leur partenaire masculin d'utiliser de fait le préservatif et que leur niveau de responsabilité à elles est largement déterminé par celui de leur partenaire. »

En poursuivant cette mécanique de poupées

russes (un paradoxe en cache toujours un autre), les hommes sont enfin décrits par les jeunes gens enquêtés comme largement irresponsables devant le safer sex, au motif qu'ils sont « conduits par une nécessité biologique de rechercher le sexe (hétérosexuel) ». « Une telle compréhension du comportement sexuel masculin – considéré comme inné – empêche toute considération de transformation », soulignent les auteurs. D'autant que « les participants rationalisent aussi cette situation en se référant aux statistiques, citant la construction socialement répandue selon laquelle les hommes courent peu de risques d'attraper le sida par les femmes. Pour ces participants, donc, l'irresponsabilité des hommes semble compréhensible en vertu du moindre risque d'infection qu'ils courent, et donc de la moindre nécessité qu'ils auraient à utiliser le préservatif. »

La nécessité d'un « décadage » d'urgence

En amont de ces difficultés, ainsi que d'autres développées dans l'étude, le facteur déterminant reste, selon l'étude, la relation au pouvoir : « Les témoignages recueillis attestent de la reconnaissance par les femmes de l'autorité sociale, et de leurs difficultés à résister à cette autorité. » Cependant, bien loin d'en conclure à la nécessité des stratégies d'« empowerment », si souvent proposées en l'occurrence comme « la » solution, Jacqueline Gahagan et Julie Fraser s'inscrivent là encore dans une position pour le moins méfiante, sinon franchement critique : « Tout ceci révèle ce que nous voudrions considérer être l'ultime ironie : en dépit de ressources inadéquates, en dépit d'un pouvoir personnel inadéquat, les femmes continuent d'être placées dans la position d'avoir la responsabilité du safer sex. »

Et les auteurs insistent : « De nombreuses études récentes sur les femmes et le VIH contribuent à une re-victimisation transformée des femmes. Ces études ont en effet pour objectif la prise de pouvoir en encourageant le contrôle des méthodes du safer sex par les femmes. Mais ces stratégies, n'étant fondées que sur l'individu et son comportement – même si elles peuvent être utiles à court terme –, risquent de mettre beaucoup de femmes par inadvertance dans une position déraisonnable. Pour dire cela plus simplement,

nous, chercheurs, demandons aux femmes d'être responsables du safer sex, pendant qu'en même temps nous leur apprenons leur manque fondamental de pouvoir pour exercer cette responsabilité. Plus que n'importe quoi d'autre, cela continue de mettre les femmes en danger. Dans ce sens, nous travaillons à maintenir et refléter les structures oppressives du pouvoir existant. »

Dès lors, se pose le dilemme suivant : comment allier ce qui est actuellement source de tension, voire de contradiction, « le besoin de se concentrer sur un changement social à long terme et celui de développer des mesures de protection à court terme » (Goma, 1996) ? Mais, surtout, la question principalement soulevée est : pourquoi, alors que de nombreuses études montrent depuis plus de vingt ans que le problème de fond concernant la contraception et la prévention des MST est celui du sentiment d'incapacité – culturellement et structurellement acquis – des femmes à prendre le pouvoir sur leur sexualité, les chercheurs et activistes – parfois les mêmes – continuent-ils d'élaborer des stratégies de contraception et de prévention fondées justement sur cette capacité ? Pourquoi, en d'autres termes, continuer à poser « un caillou sur une jambe de bois » ? soulignent les auteurs.

Employant les outils de la systémique, Jacqueline Gahagan et Julie Fraser proposent donc d'opérer un « décadage » d'urgence. Elles ne remettent pas en cause les stratégies de prise de pouvoir, considérant que les modes de contrôle de cette épidémie ont été « mis en place sur un modèle masculin n'incorporant pas les besoins réels du second sexe » et qu'il faut aujourd'hui les rééquilibrer.

Mais celles-ci doivent, selon elles, s'accompagner d'urgence de deux axes de réflexion et d'action nécessaires à leur efficacité. Le premier est de « redéfinir plus utilement la prise de pouvoir, cesser de ne considérer celui-ci qu'à un niveau comportemental et le replacer à un niveau social ». Le second est de s'adresser aux hommes : « Si l'on convient que les hommes ont le pouvoir, il fait donc sens de se concentrer à changer leur comportement et à déterminer ce qui les fera abdiquer de manière volontaire une part juste de ce pouvoir. » Comme les auteurs le font remarquer, d'autres l'ont dit, étudié et répété avant elles, mais le passage à l'acte, lui, semble toujours pour demain... ■

1. Jacqueline Gahagan, « The social construction of female sexuality and the barriers to HIV preventive behaviour », ThD 451.

Microbicides et prévention locale : une affaire d'hommes aussi

L'infection par le VIH est devenue la troisième cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans aux Etats-Unis, et la première parmi les populations noires et hispaniques dans plusieurs grandes villes, comme dans la même tranche d'âge sur le continent africain. C'est notamment en s'appuyant sur ces faits que Christopher Elias¹ a plaidé, en séance plénière, pour la mise au point d'une stratégie efficace contre les MST et pour la mise au point de microbicides utilisables par les femmes et les homosexuels masculins.

Il a insisté sur le fait que l'intensification des recherches dans ce domaine n'avait pas pour but de diminuer la responsabilité des hommes hétérosexuels face à la pandémie : « *Nous devons aussi promouvoir plus d'attention, plus de respect et de responsabilité dans les relations hétérosexuelles.* »

Prévention hiérarchisée

La veille, le Dr Erica Gollub² avait présenté les résultats préliminaires du Philadelphia Women's Health Sister Studies, qui évalue l'impact d'un programme de prévention hiérarchisée de l'infection par le VIH chez les femmes. Le message de prévention comporte : le préservatif masculin, le préservatif féminin, des spermicides, le diaphragme, la cape cervicale et le coït interrompu. Cent dix-huit femmes ont été recensées dans un centre anti-MST. Les résultats montrent un intérêt important des femmes pour les méthodes de prévention féminines, en particulier pour le préservatif féminin, choisi par 87 % d'entre elles. La plupart des femmes ont utilisé plusieurs des méthodes proposées. Il y a eu dans tous les groupes, de manière significative, une réduction des rapports sexuels non protégés. Dans le groupe prévention hiérarchisée, la majorité des sujets inclus (58 %) a été observante, alors que dans le bras pré-

servatif masculin le pourcentage n'était que de 44 % et les femmes ont refusé le suivi, comme dans le bras préservatif féminin (38 %), où il y avait plus de 50 % d'abandons à quatre mois. Dans le groupe prévention hiérarchisée, les femmes qui n'utilisaient que le préservatif masculin ont eu 52 % de leurs rapports sexuels protégés, contre 70 % chez celles qui utilisaient préservatifs masculin et féminin, et 80 % chez celles qui utilisaient les deux préservatifs et le spermicide.

Un des facteurs associés à l'observance dans cette étude est l'utilisation antérieure à l'inclusion d'une méthode de protection locale. Ces résultats démontrent donc, selon les auteurs, notamment qu'une augmentation des possibilités de choix entre les diverses méthodes améliore la compliance à la prévention. Une étude³ s'est justement penchée sur les préférences des femmes en matière de formes galéniques. Elle s'est menée sur cinq sites (Abidjan, Bangkok, Zimbabwe, nord de la Thaïlande et New York), et visait également à évaluer les risques d'irritation associés au nonoxynol-9. Il était proposé en plus du préservatif masculin, à des femmes ayant une activité sexuelle modérée (un ou moins d'un rapport par jour), d'utiliser un film contraceptif dosé à 70 mg de nonoxynol-9, un ovule à 150 mg et un gel dans un applicateur prêt à l'emploi à 200 mg. Chaque femme devait utiliser chaque méthode pendant une durée de quatre semaines. Le suivi consistait en un examen gynécologique toutes les deux semaines, avec entretien.

Les préférences des femmes étaient très variables, y compris sur le même site, le choix étant motivé par leur plaisir ou celui de leur partenaire en premier. Ainsi, les utilisatrices du gel en diminuaient la quantité car elles le trouvaient trop lubrifiant.

Une des premières leçons de la conférence aura donc été la nécessité de recherches comportementales qui permettront de mieux comprendre ce qui guide le choix d'un microbicide vaginal : texture, dimension, possibilité

Marie Ahouanto
(Arcat-sida/le Journal du sida)

de dialogue avec le partenaire sur l'objet. Il est évident que ces recherches doivent débiter au plus tôt et que nous ne devons pas attendre d'avoir le premier microbicide avec autorisation de mise sur le marché pour se pencher sur son acceptabilité.

Microbicides : recherche fondamentale

Schématiquement, on peut séparer les microbicides de type détergent des composés visant à inhiber la pénétration virale dans la cellule.

Une séance complète était consacrée aux microbicides en développement. Daniel Malamud a présenté les résultats préliminaires du C31G⁴, une association de deux molécules (alkyl dimethyl amine oxide et alkyl dimethyl glycine) ayant des propriétés amphotères, comme les autres biodétergents, et agissant en provoquant des ruptures des membranes cellulaires. Le spectre d'activité de cette molécule est important : antibactérien, antiviral (virus à enveloppe), antifongique et antispermicide, ce qui peut être aussi un défaut. Ce produit, dans les premiers tests, s'est révélé peu irritant et peu toxique⁵, et offre l'avantage d'avoir des CMI faibles (voir tableau) :

Organismes	C31G/00	Nonoxynol-9
Gono	0,0015	0,003
T. Pallidium	0,0080	0,016
S. Sanguinis	0,0015	0,200
E. Coli	0,0080	> 1,00
S. Aureus	0,0020	> 1,00
C. Albicans	0,0040	> 1,00

Cette étude a montré une activité du C31G dans des conditions proches de *in vivo* contre *N. gonorrhoeae* (en anaérobiose et après sialylation des lipooligosaccharides de surface). Des études de phase I sont en cours.

Le Canadien Claude Sauriol (représentant de la firme fabricante) a présenté une éponge avec gel F-5. Le gel F-5 est composé de nonoxynol-9 à 6,25 mg, de chlorure de benzalkonium à 6,25 mg et de chlorate de sodium à 25 mg. Le produit est commercialisé comme

Une augmentation des possibilités de choix entre les diverses méthodes de protection améliore la compliance à la prévention.

contraceptif; il aurait l'avantage d'être peu irritant. Les résultats présentés montraient une activité *in vitro* dirigée contre les chlamydiae.

Michel Bergeron a présenté la suite de ses travaux portant sur un gel protecteur⁸ qui forme comme un film à la température du corps, diminue les quantités et la vitesse de pénétration au contact de la muqueuse épithéliale. Chez la souris, ce gel protège de la toxicité du nonoxynol-9. De plus, des premières expériences d'association de ce gel avec des liposomes montrent que les liposomes, après quelques heures, sont localisables au niveau des ganglions drainant l'utérus et de la rate. On pourrait donc envisager d'encapsuler dans ces liposomes des antirétroviraux qui se trouveraient *in situ* au site de développement du VIH après pénétration vaginale.

Ces études sont encore très préliminaires et depuis plus de deux ans on attend le début d'essais de phase I/II.

R. Borrin Barer a présenté la Gramacidine⁷, antibiotique découvert en 1939, qui a un spectre d'activité large: Gram+, Gram-, antifongique actif sur *N. Gonorrhoeae* (CMI 5µg/ml). *In vitro*, la Gramacidine S. (forme cyclique) s'est montrée active contre VIH 1 et HSV à des concentrations de 10 et 100 µg. La Gramacidine jouit d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis comme topique ophtalmologique et elle a été utilisée dans l'ancienne URSS comme spermicide. Elle présente l'avantage d'un faible coût,

d'une grande stabilité (dix ans), et n'est pas affectée par le Ph. Certains résultats *in vitro* sont intéressants; il faudrait pouvoir les comparer aux produits utilisés en URSS, notamment en termes de concentration, et éventuellement réaliser une enquête pour vérifier si l'utilisation de ces produits a diminué chez les utilisatrices le risque d'infection par le VIH. Christopher Elias a rappelé les autres pistes de recherche, notamment le Col-1492, formulation bioadhésive du nonoxynol-9, qui, sous l'égide d'Onusida, est testé en Afrique du Sud, en Thaïlande et en Côte-d'Ivoire. Une étude a confirmé le lien entre raréfaction en lactobacillus et augmentation des MST⁹. Il faut rappeler que des études antérieures à cette conférence avaient montré que le nonoxynol-9 n'altère pas le lactobacillus.

Nonoxynol-9: moins d'incertitudes

Michael Gross a présenté une étude de faisabilité réalisée auprès de 3255 hommes homosexuels appartenant à la cohorte HIVNET (cohorte de recrutement pour des essais vaccinaux de phase III aux Etats-Unis)⁹. Quarante-quatre pour cent des hommes interrogés ont rapporté des rapports anaux (receveurs) non protégés dans les six derniers mois. Un des éléments importants de cette étude, outre le fait de souligner la prise importante de risque des participants à cette cohorte (et donc de s'interroger sur la qualité du *counseling*), est de montrer l'intérêt d'un microbicide à utilisation rectale. On relèvera, à ce sujet, les

nombreuses questions qui ont été posées par des activistes homosexuels au cours de ces séances consacrées aux microbicides. Lut Van Damme a présenté une étude portant sur une éponge imbibée de Col-1492 (éponge Advantage)¹⁰. Elle a d'abord présenté les premières études de tolérance du produit. Dans une étude de faisabilité et d'acceptabilité, chaque éponge comportait 52 mg (3,5 %) de nonoxynol-9 incorporé à un gel bioadhésif.

Cinq cent soixante volontaires à faible risque d'infection par le VIH ont été randomisés en trois bras, le premier utilisant Col-1492, le deuxième un placebo et le troisième bras pas de traitement. Les lésions étaient peu fréquentes dans les trois bras. Des hémorragies pétéchiales étaient plus fréquentes dans le bras Col-1492, mais sans rupture de l'épithélium; 65 % des lésions ont disparu malgré la poursuite du traitement. Dans une étude avec escalade de doses chez 60 volontaires à faible risque d'infection par le VIH, en Thaïlande, la fréquence des lésions était plus grande dans le groupe dose multiple, mais, là encore, sans rupture de l'épithélium, confirmant l'étude de tolérance d'une dose unique. C'est à partir de ces résultats qu'a été mise sur pied une étude de faisabilité et d'acceptabilité chez des prostituées d'Abidjan. Deux cent trente femmes ont été approchées pour participer, 11 ont refusé, 219 ont eu un premier entretien. Deux cents se sont déclarées prêtes à participer à un essai. La majorité d'entre elles ont déclaré préférer se dépla-

Nonoxynol-9: pour une recherche plus légère et plus efficace

Simultanément à l'accroissement de l'effort de recherche sur l'efficacité et l'innocuité du nonoxynol-9 (voir ci-contre, et le Journal du sida n° 85), il y a une volonté d'incorporer le recours à des techniques telles que la colposcopie, voire la biopsie de tissus dans les protocoles de recherche. Le problème fondamental à ce stade est que l'on connaît très peu de choses qui nous permettraient d'interpréter les résultats de ces recherches, alors, que d'un autre côté, la dépense d'énergie et de temps, la gêne occasionnée par ces tests ne sont pas négligeables pour les sujets et les équipes de recherche. Il n'y a eu aucune série de colposcopies menées auprès de femmes à faible ou haut risque de contamination par le VIH, ni même de femmes infectées ou non infectées, qui auraient pu déterminer les variations habituelles; de ce fait, on ne dispose d'aucun standard déterminant ce qui est « normal » et ce qui ne l'est pas. Bien plus, même si l'on a recours à la colposcopie pour l'observation de cancers du col, personne n'a jamais mis en évidence, même sur des groupes limités, au vu des données recueillies à partir précisément des colposcopies, un quelconque rapport avec un risque accru de contamination par le VIH ou, en l'occurrence, par d'autres MST plus classiques. A ce niveau d'incertitude sur ces techniques, leur intégration dans des études à grande

échelle menées dans des pays en développement est très discutable. Dans ces pays, la pression sur les sujets féminins, qui sont souvent des femmes pauvres, et notamment des prostituées, par le biais de questionnaires, d'examen pelviens ou de prises de sang, est déjà importante. Par ailleurs, la définition d'un tel standard pour de vastes études portant sur l'utilisation du N-9 suscite une barrière supplémentaire à la mise en place de recherches cruciales sur des alternatives possibles en matière de stratégies de réduction du risque de contamination chez les femmes, dans la mesure où cela aboutit à multiplier plusieurs fois les coûts, compte tenu du recours à la colposcopie. Une telle exigence aurait pour conséquence que beaucoup de ces études épidémiologiques qu'il importe de réaliser maintenant ne seraient pas conduites, ou alors compromises (arrêt prématuré, etc.) du fait de la production de résultats difficilement interprétables qui tendraient à montrer un dommage causé par le spermicide. Cela vaut également pour la biopsie de tissus, une technique encore moins maîtrisée, plus invasive, et moins fréquemment utilisée à grande échelle.

Erica Gollub
(département de Santé publique de Philadelphie)

cer à l'hôpital plutôt qu'un suivi à domicile ; la moitié préféreraient recevoir leur traitement sur leur lieu d'exercice. La majorité de ces femmes ont déclaré vouloir recevoir, en plus des préservatifs masculins et du traitement gratuit des MST, le remboursement de leur transport et une indemnité pour leur travail perdu (entre 8 et 39 \$ US). Les auteurs concluent à l'acceptabilité d'un essai futur de phase III, qui devrait débiter rapidement. Barbra Richardson a présenté une étude très attendue sur des prostituées ayant un nombre faible de rapports sexuels, au Kenya¹¹ (en moyenne 2,2 rapports et 1,6 partenaire par semaine), avec, avant l'étude, un taux d'utilisation du préservatif de 66 % (0 % à 100 %), mais avec une incidence forte de MST non ulcéraires de 12 % par femme/année. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la toxicité d'un gel dosé à 52,5 mg de nonoxynol-9 utilisé une fois par jour en plus du préservatif.

Dans cette étude en double aveugle et en *cross-over*, soixante femmes furent incluses, chaque période de traitement étant de deux semaines, suivies de deux semaines de *wash-out* avant le *cross-over*. Le suivi comprenait la recherche de MST et une photocolposcopie. Cinquante-quatre femmes ont terminé le traitement : 48 % d'entre elles ont rapporté des troubles génitaux pendant la période nonoxynol-9, et 38 % pendant la période placebo. Parmi les lésions, trois ruptures épithéliales ont été documentées, une pendant la période nonoxynol-9 et deux pendant la période placebo. Les deux cas observés pendant la période placebo étaient dus à des récurrences d'herpès et à une candidose. L'ulcère diagnostiqué pendant la période nonoxynol-9 était d'aspect chancroïde et a été traité par de l'érythromycine. Les auteurs concluent à une bonne tolérance.

La dernière étude¹² présentée à cette table ronde par Helen Ward, réalisée en Grande-Bretagne auprès de 40 volontaires à faible risque, pratiquant l'abstinence et randomisés en deux groupes, l'un recevant un placebo, l'autre un gel de nonoxynol-9 dosé à 100 mg avec une utilisation par jour pendant une semaine, a montré des lésions histologiques à la biopsie dans le groupe nonoxynol-9 (7 *versus* 2) ; de plus, cinq des sept femmes du groupe nonoxynol-9 avaient des lésions d'inflammations visibles à la colposcopie.

On peut s'interroger sur l'intérêt des biopsies dans ce type d'étude (voir l'encadré d'Erica Gollub) et regretter qu'il y ait des études où l'on impose l'abstinence. En effet, les résultats ne sont pas facilement interprétables, ni transposables, car la lubrification naturelle a probablement un rôle dans la protection de l'épithélium.

Préservatifs masculin et féminin

Charles Morrison a présenté une étude comparant l'acceptabilité du préservatif masculin, du préservatif féminin et des spermicides¹³. Pour cela, 99 couples dont l'un des partenaires présentait une MST symptomatique, consultant dans une clinique de Lusaka, ont reçu des préservatifs masculins, des préservatifs féminins et des spermicides gratuitement tous les trois mois pendant un an. Soixante-huit pour cent des hommes et 52 % des femmes étaient séropositifs. A chaque visite, il était remis 10 préservatifs féminins, 40 à 60 préservatifs masculins et des spermicides. Les couples recevaient un *counseling* adapté. Les résultats à un an ne montrent que 10 % maximum de rapports non protégés. Les spermicides associés au préservatif sont utilisés dans 70 % des rapports. L'utilisation du préservatif féminin rapportée tous les trois mois est de 86 %, 77 % et 67 % des couples ; il a été utilisé (rapporté sur trois mois) dans 24 %, 27 % et 23 % des rapports sexuels. Le préservatif masculin a été utilisé dans 58 %, 61 % et 67 % des rapports sexuels.

A noter qu'à trois mois, l'acceptabilité du préservatif féminin ne varie pas en fonction du

Zambie, Afrique du Sud et Haïti. Elle a montré qu'il existe un marché réel du préservatif féminin depuis décembre 1994, rappelant que USAID a mis à la disposition de 22 pays en développement le préservatif féminin (qui n'est toujours pas disponible en France).

En ce qui concerne le préservatif masculin, on retiendra la présentation de Michael Rosenberg, qui portait sur les préservatifs en polyuréthane¹⁶. Cette étude a été faite sur 2 498 couples et 9 671 préservatifs en Italie, en Grande-Bretagne et en Allemagne. Les résultats montrent un taux équivalent de rupture ou de glissement à celui des préservatifs en latex. En revanche, comme pour le préservatif féminin, le polyuréthane semble avoir la préférence des utilisateurs, qui le trouvent plus doux, de meilleure apparence, de meilleure odeur, de meilleur confort. Les auteurs suggèrent que les préservatifs en polyuréthane, en plus de leur indication pour allergie au latex, pourraient être proposés aux utilisateurs qui trouvent que le préservatif est inconfortable ou qu'il diminue leur plaisir.

Pamela Stratton a montré¹⁷ que les irritations rapportées avec le nonoxynol-9 pourraient aussi être dues à une élution des pro-

Le préservatif féminin quitte le rayon des gadgets pour rentrer dans la catégorie des outils de prévention, notamment dans les PVD.

sexe. A un an, on note chez les hommes une préférence pour le préservatif masculin et les spermicides. La forte utilisation du préservatif féminin chez les femmes est associée à une bonne maîtrise de l'objet, à une culture gonorrhéa positive à l'inclusion et à l'absence de gène du partenaire envers l'utilisation du préservatif féminin.

Cette étude confirme ce qui avait été rapporté de manière anecdotique par de nombreux cliniciens : l'intérêt du préservatif féminin dans les couples à haut risque. En outre, des études menées au Sénégal et en Ouganda montraient que des prostituées, des femmes célibataires et des femmes mariées appréciaient le préservatif féminin. Au Sénégal, les femmes ont exprimé le fait qu'elles pourraient utiliser cette méthode avec moins de craintes¹⁴.

Christopher Elias, en séance plénière, a parlé que le préservatif féminin est en polyuréthane, qu'il présente une solidité supérieure à 40 % par rapport au latex et qu'il est imperméable aux CMV, VIH et VHB.

Judith Timyan¹⁵, de USAID-PSI, a présenté les premiers résultats de marketing social avec le préservatif féminin en Bolivie, Guinée,

téines naturelles du latex au contact du nonoxynol-9. Cette élution pourrait être aussi responsable des allergies au latex ; en effet, un certain nombre de lubrifiants contiennent du nonoxynol-9.

L'étude la plus surprenante sur le préservatif masculin, présentée par Saingwal Rugpao¹⁸, avait pour objectif de déterminer les causes de rupture et de glissement du préservatif chez des prostituées travaillant en maison. Soixante-huit prostituées ont dû garder tous les préservatifs utilisés chaque jour, et décrire le type de rapport qu'elles avaient eu avec leur client ; 7 594 préservatifs usagés ont été examinés. Le jour même où une rupture était constatée, un entretien avec la prostituée avait lieu. Les résultats montrent que les ruptures ne sont pas associées à un défaut de fabrication, mais aux comportements (plus de deux préservatifs à la fois, rapport après minuit, plusieurs rapports avec le même client). Le préservatif féminin quitte le rayon des gadgets pour rentrer dans la catégorie des outils de prévention, notamment dans les PVD, où les femmes semblent très à l'aise avec cette méthode ; l'obstacle majeur est donc son prix. Malgré la persistance d'une controverse, le

nonoxynol-9, notamment sous forme bioadhésive à faible dosage, atteint la phase III. Il faut souligner que les études où ce spermicide était utilisé sans que l'on recommande l'abstinence ne montraient pas de lésions vaginales ou cervicales. Le foisonnement de nouvelles molécules en phase précoce souligne l'intérêt pour cette problématique. Les méthodes de protection locale qui sont

disponibles aujourd'hui sont malgré tout utiles aux femmes qui rencontrent des problèmes de négociation du rapport sexuel protégé. Le débat sur les préventions locales quitte le point de vue idéologique et chacun s'accorde à souligner que l'existence d'un microbicide ne doit pas faire reposer le poids de la prévention sur les seules épaules des femmes.

Enfin, on retiendra l'intérêt croissant des activistes homosexuels pour ces nouvelles pistes de recherche. Une bonne chose, car les femmes qui bénéficieront le plus des microbicides se trouvent à 90 % dans les PVD, et représentent donc une force de *lobbying* quasi nulle sur les industriels et les institutions. ■

* Voir références en page 86.

Gais et prévention : nouvelles données

Pour la troisième fois dans une conférence internationale, les jeunes homosexuels ont été placés au cœur du débat¹. Lors de la première session plénière, à partir de résultats issus des cohortes américaines et néerlandaises, John De Wit² a montré qu'en dépit de l'augmentation de la protection observée depuis le début de l'épidémie dans toutes les classes d'âge, les jeunes gais sont plus exposés au risque lié au VIH que leurs aînés.

De cet état des lieux, il ressort indubitablement que les inégalités sociales observées au travers du prisme des catégories de l'appartenance ethnique se reflètent dans les inégalités concernant l'exposition au risque du VIH : les jeunes Noirs sont plus à risque que les Hispaniques, eux-mêmes plus exposés que les Blancs. Une session entière a été consacrée aux difficultés d'adaptation à l'épidémie rencontrées par les jeunes les plus défavorisés³. Il faut cependant nuancer les conclusions de cette présentation. Ainsi, une recherche française⁴ met l'accent sur l'importance des modes de vie des jeunes gais. Les auteurs constatent une plus grande fragilité face au risque du VIH, concentrée surtout parmi les très jeunes homosexuels, au tout début de leur « carrière sexuelle » ; par la suite, très vite,

ces jeunes entendent et intègrent dans leur sexualité l'essentiel des messages de prévention. Cependant, malgré cette importante adaptation au risque du VIH, autour de 24 ans, la contamination est maximale. Or, à cet âge, les jeunes – complètement émancipés socialement – sont sexuellement plus actifs et se sont rapprochés des lieux de vie gais ; ils sont alors confrontés à des réseaux d'échanges sexuels où la probabilité de rencontrer un partenaire séropositif est plus forte.

De la revue de la littérature présentée par John De Wit, peut se dégager l'impression d'une multiplication de recherches identiques appliquées à différents segments de population. Fort heureusement, cette première impression est fautive. En effet, sans remettre en question l'efficacité des politiques de prévention, certains chercheurs ont interrogé quelques-uns des paradigmes qui ont fondé jusqu'alors la prévention à destination des gais des pays développés : ainsi, le principe de l'égalité des partenaires sexuels aura tout particulièrement été réexaminé.

Au cours de la session satellite « *Safer sex and HIV: developing new paradigms for prevention* », organisée par Michael Wright, de la Deutsche AIDS Hilfe, Peter Keogh a présenté les résultats d'une étude comparative menée dans le cadre du projet britannique SIGMA⁵, auprès d'homosexuels séropositifs

et séronégatifs. Il a montré que la « *maxime simpliste* » qui pose l'égalité des droits et des responsabilités entre séropositifs et séronégatifs n'est bénéfique ni aux uns ni aux autres. Selon cet auteur, cette égalité – résolue hâtivement à travers l'utilisation du préservatif, qui est alors présentée comme un fait de solidarité communautaire et de définition du « bon homosexuel » – aura bloqué toute réflexion sur les réels besoins de santé sexuelle des hommes séropositifs comme des hommes séronégatifs. Or, selon les résultats de cette étude, les séropositifs et les séronégatifs sont dans des « camps » différents. Ces différences peuvent prendre bien des aspects, mais la plus importante réside tout simplement dans le fait que les personnes atteintes peuvent transmettre une maladie létale. Dans un premier temps, l'effet d'annonce de la séropositivité perturbe fortement la sexualité des hommes contaminés, qui réagissent soit par une période d'abstinence, soit au contraire par une augmentation du nombre de partenaires occasionnels. A ces deux réactions extrêmes, Peter Keogh associe la forte anxiété liée à la peur de révéler ce nouveau statut sérologique à leur partenaire et à la peur du refus qui pourrait s'en suivre. Avec le temps, ces hommes réapprennent à négocier leur vie sexuelle, à gérer l'annonce de leur séropositivité, à anticiper sur la réaction de leurs partenaires et à prévenir leur éventuel rejet. De fait, beaucoup d'entre eux choisissent une sexualité avec d'autres séropositifs, plus simple à gérer. De même, l'analyse des comportements des

En dépit de l'augmentation de la protection observée depuis le début de l'épidémie dans toutes les classes d'âge, les jeunes gais sont plus exposés au risque que leurs aînés.

personnes séronégatives met à nouveau en évidence une profonde divergence entre la théorie et la pratique de la prévention en direction des gais et l'expérience personnelle des homosexuels interrogés.

Une présentation australienne remarquée⁶ rend compte de la gestion du risque VIH différenciée selon la nature de la relation affective avec les partenaires sexuels et de la connaissance des statuts sérologiques. Cette « découverte » peut nous sembler un peu tardive, comparée aux résultats de l'enquête menée dès 1991 dans huit pays de la communauté européenne⁷. Cette observation mettait en évidence un répertoire sexuel plus limité et une utilisation plus systématique du préservatif avec les partenaires occasionnels, opposés à une pratique plus fréquente et moins protégée de la pénétration anale avec le partenaire stable, cette moindre protection étant associée à un recours de plus en plus fréquent au test de dépistage du VIH (donc à la connaissance des statuts sérologiques entre partenaires stables). Cependant, la dynamique australienne entre recherche et actions de prévention, déjà remarquée à Yokohama⁸, est toujours aussi impressionnante. Dans ce pays, le pragmatisme innovant l'emporte : si certains gais, avec leurs partenaires privilégiés, utilisent le test dans le but d'éviter l'usage du préservatif, il s'agit alors de prendre en compte cette situation et de les informer sur les règles à respecter, et sur les avantages et les inconvénients de cette stratégie d'évitement du risque. Dans cet esprit, le AIDS Council of New South Wales Inc. signe une brochure de prévention intitulée « *Talk test, test trust, together* » (« Parler du test, tester la confiance, ensemble »). Cette communication s'adresse explicitement aux gais qui souhaitent abandonner l'usage du préservatif avec leur partenaire stable. Elle aborde la difficulté de maintien d'une communication entre amants. Elle énumère les types d'accords envisageables selon les différentes situations (concordance ou discordance des statuts sérologiques) : abandon de la pénétration, protection systématique avec les partenaires occasionnels ou fidélité.

1. Marie-Ange Schiltz, Michael Bochow, Gérard Pelé, « Quelle prévention pour les jeunes homosexuels ? », le *Journal du sida*, n° 54-55, spécial IX^e conférence internationale sur le sida de Berlin, 1993, p. 75.
- Marie-Ange Schiltz, « L'âge facteur de risques ? », le *Journal du sida-Transcriptase*, numéro spécial X^e conférence internationale sur le sida de Yokohama, 1994, p. 84.
2. John De Wit, « The epidemic of HIV among young gay men », 8 juillet, intervention plénière.
3. Session « Youth and vulnerability », XI^e conférence internationale sur le sida,

Apparemment, rien que de très banal dans tout cela, et pourtant non. Cette communication rompt avec le ton habituel des campagnes de prévention, en valorisant la confiance qui peut s'installer « aussi » entre partenaires homosexuels : « *Trust each other to tell.* »

Aux Etats-Unis, plusieurs associations tentent de renverser leur stratégie de communica-

tion en direction des gais. Il s'agit de sortir de l'amalgame entre « identité gaie » et « identité de séropositif » pour proposer, surtout aux jeunes, la possibilité de se projeter dans un avenir attrayant. Ainsi, le Gay Men Health Crisis de New York (GMHC) valorise la volonté de rester séronégatif, en insistant surtout sur le rôle néfaste des drogues récréatives (alcools, *poppers*, etc.), qui affaiblissent la vigilance⁹. Mais la plus aboutie de ces communications est incontestablement celle de la San Francisco AIDS Foundation : « *What do HIV negative men say they want out of life?* » Il s'agit de mettre en valeur des projets plaisants, une vie sexuelle épanouie, un grand amour, des amis, des loisirs et, pourquoi pas, un bel appartement avec vue. Cette communication montre qu'un homosexuel peut vieillir, être heureux et entouré d'affection, etc. En attendant, les jeunes sont invités à développer leurs activités sociales, professionnelles, politiques, etc. : « *Waiting for a cure (or a vaccine) is not enough to build my life around... I want to get back to the basic... the search for happiness, love, great sex, friends, "family"...* »

La « maxime simpliste » qui pose l'égalité des droits et des responsabilités entre séropositifs et séronégatifs n'est bénéfique ni aux uns ni aux autres.

Il est à noter qu'une fois encore, la plupart des débats novateurs se sont déroulés dans des sessions parallèles. Ainsi, une discussion sur les risques liés à la sexualité orale a trouvé sa place dans une session satellite organisée par David Mimmons, du GMHC-New York. Aux Etats-Unis, cette question reste,

anale. C'est aussi au cours d'une session parallèle que le principe de l'équivalence absolue entre les hommes aura été réexaminé et critiqué. Cette utopie, certes généreuse, aura d'une certaine façon contribué à retarder une réelle prise en compte de l'expérience et des stratégies individuelles des gais.

Les leçons du passé

En cette période de bouleversement et d'espoir, où l'on parle de charge virale et de périodes plus ou moins contaminantes dans la vie d'un séropositif, de tests à domicile, il s'agit de tirer les leçons du passé. Comme auparavant, les gais vont imaginer de nouvelles stratégies de réduction des risques qui ne correspondront pas toutes aux solutions envisagées par les experts de la santé publique ou par les acteurs de la prévention mais qui, pourtant, auront leur rationalité et, pour beaucoup, une efficacité certaine.

La tâche à venir en matière de prévention consistera non seulement à informer les gais sur les « meilleures » stratégies sanitaires, mais aussi à prendre en compte, comme tentent de le faire les sciences sociales, l'expérience et la réaction des individus. Et peut-être la prochaine conférence pourra-t-elle donner une place plus importante aux paradigmes qui osent rompre avec les idées consensuelles.

Vancouver, 11 juillet.

4. Marie-Ange Schiltz, Philippe Adam, « The influence of personal and generational factors on the incidence of HIV and STDs among young gay and bisexual man in France », MoD 490.
5. Peter Keogh, « HIV prevention among gay men: strategies and community responses », oral presentation for DAH satellite, 10 juillet.
6. Paul Kinder, « A new prevention education strategy for gay men responding to the impact of AIDS on gay men's life », WeC 442.
7. Michael Pollak, « Gais et sida : restons vigilants », *Gai Pied Hebdo*, n° 496, p. 28,

novembre 1991.

- Michael Bochow et al., « Sexual behavior of gay and bisexual men in eight european countries », *Aids care*, n° 6, vol. 3, p. 533-549.
8. Marie-Ange Schiltz, « Prévention chez les homosexuels : la dynamique australienne », le *Journal du sida-Transcriptase*, numéro spécial X^e conférence internationale sur le sida de Yokohama, 1994, p. 83-85.
9. Lorne Feldman, Richard Elovich, « Staying negative - it's not automatic », WeC 3491.
10. Santé Canada, « Guide sécurité. Sexualité, santé et VIH. Une ressource pour les éducateurs et les conseillers », 1994.

Début d'autonomisation des recherches sur la bisexualité

Lors des dix conférences internationales précédentes, la bisexualité dans les pays occidentaux n'avait été abordée que comme un pan des enquêtes sur l'homosexualité. Pour la première fois, à Vancouver, la bisexualité a fait l'objet d'une session orale à part entière¹, témoignant d'un début d'autonomisation et de légitimation des recherches sur ce thème.

Lors de cette table ronde, quatre enquêtes ont été discutées. Une étude indonésienne² portait sur la pertinence et la validité des termes employés par les chercheurs selon le milieu socioculturel et géographique de la population à laquelle ils s'adressent. La seconde recherche³ établissait une comparaison entre les comportements bisexuels et les comportements homosexuels des Américains en fonction de leur origine ethnique. Enfin, les deux autres présentations – des enquêtes quantitatives anglaise⁴ et canadienne⁵ – traitaient plus exclusivement des pratiques bisexuelles masculines et de leurs conséquences en matière de prévention. De ces deux enquêtes se dégageait une acceptation commune de la bisexualité et des critères de sélection de la population étudiée. La définition adoptée ici se dégage des ambiguïtés inhérentes aux interrogations quant au contenu socio-discursif de la bisexualité, pour ne retenir qu'une approche fondée sur la présence de rapports sexuels (pratiques pénétratives anales et vaginales, pratiques orales et masturbation réciproque) avec les deux sexes, indépendamment de l'identité socio-sexuelle déclarée. Ce choix semble le plus approprié à répondre à l'urgence épidémiologique. Notons que deux recherches françaises⁶ en cours sur la bisexualité reposent sur un mode de sélection similaire.

Les principaux apports des enquêtes présentées à Vancouver résident dans la démonstration qu'elles font du caractère diffus des pratiques bisexuelles (ici masculines) dans la

population générale [a]. On ne peut plus, dès lors, penser atteindre l'ensemble des hommes à comportements bisexuels en ne ciblant que les lieux homosexuels, ce qui n'est pas dire pour autant que des campagnes de prévention dirigées précisément vers les bisexuels soient une solution mieux appropriée (la grande diversité rencontrée rendrait sans doute inefficace une entreprise de ce genre). Les résultats des deux enquêtes anglaise et canadienne montrent que la majorité des hommes à pratiques bisexuelles ne se reconnaissent pas dans une communauté homosexuelle, et qu'une forte proportion d'entre eux ne fréquente pas les lieux commerciaux ou de sociabilité gais. De plus, un pourcentage non

Catherine Deschamps
(EHES/ENS/Greh)

sur d'autres thèmes. Citons en particulier une intervention établissant une confrontation entre les différentes enquêtes nationales européennes⁸. Cette présentation tentait entre autres choses de comparer l'incidence du degré d'acceptation des homosexualités masculine et féminine (à un niveau légal, social, militant, religieux...) dans différents pays européens sur la proportion de pratiques homosexuelles ou bisexuelles déclarées. Ainsi, selon les auteurs de cette étude comparative⁹, moins les variables socioculturelles permettent un climat favorable à l'épanouisse-

Les études sur les comportements bisexuels se doivent de prendre en considération les possibles décalages entre orientation sexuelle, pratiques effectives et milieux de sociabilité.

négligeable vivent la part homosexuelle de leur sexualité dans la clandestinité. Au regard de ces caractéristiques, il apparaît alors nécessaire de faire des brochures accessibles dans des contextes diversifiés, et qui ne soient pas évidemment identifiables à des brochures ne parlant que de sexualité entre hommes. Ainsi, peut-être plus que toute autre recherche sur la transmission du virus par voie sexuelle, les études sur les comportements bisexuels se doivent de prendre en considération les possibles décalages entre orientation sexuelle, pratiques effectives et milieux de sociabilité⁷. Une compréhension des influences des unes sur les autres apparaît comme nécessaire à l'élaboration de messages préventifs opérants.

Si la bisexualité bénéficiait, à Vancouver, pour la première fois d'une couverture spécifique, elle a aussi été abordée, comme les autres années, indirectement lors de débats portant

ment d'un vécu homosexuel, moins les déclarations de comportements exclusivement homosexuels sont élevées, se déplaçant alors vers un taux plus important de déclarations de pratiques bisexuelles. L'hypothèse de l'influence du contexte social sur l'interprétation des statistiques est des plus intéressantes. Toutefois, peut-être les chercheurs ont-ils négligé le développement, dans certains pays anglo-saxons, d'une forme de militantisme bisexuel « visible », qui, s'il est largement moins étendu et ancré que les militantismes homosexuels et lesbiens, pourrait légèrement fausser le raisonnement d'une bisexualité qui ne serait que l'expression d'une sous-évaluation de l'homosexualité. Par ailleurs, un bon quadrillage social et culturel de l'homosexualité ne peut-il pas entraîner, paradoxalement, une sous-déclaration des pratiques bisexuelles au profit de pratiques exclusivement homosexuelles ? Même si cette proposition paraît peu vraisemblable, on peut regretter qu'elle n'ait pas été envisagée.

Enfin, si nous avons jusqu'ici dressé un tableau plutôt positif des retombées de la conférence quant aux recherches sur la bisexualité, quelques ombres subsistent. Quand elle

[a] Les deux enquêtes montrent que si les hommes à pratiques bisexuelles contactés déclarent pour 50 % (enquête anglaise) ou pour 75 % d'entre eux (enquête canadienne) une identité bisexuelle, les enquêtés restants déclarent nettement plus souvent une identité hétérosexuelle qu'homosexuelle. L'enquête canadienne montre par ailleurs que près de 90 % des hommes interviewés pensent qu'ils sont perçus comme hétérosexuels par leur entourage.

ne fait pas l'objet de sessions spécifiques, la bisexualité est toujours rattachée aux recherches sur l'homosexualité. Cette annexion ne serait pas problématique si l'on voyait se développer symétriquement des enquêtes sur l'hétérosexualité qui font le lien avec les pratiques bisexuelles occasionnelles¹⁰. Car, enfin, comme l'a montré la table ronde sur la bisexualité, les pratiques bisexuelles sont transversales à l'ensemble des identités socio-sexuelles. Que dire aussi des titres de pré-

sentations qui parlent des « *hommes homosexuels et bisexuels* » alors que la variable féminine des partenaires de bisexuels est totalement ignorée? L'appellation « *men who have sex with men* » paraît plus adaptée dans ce cas, même s'il ne s'agit que d'une critique purement formaliste. D'ailleurs, excepté dans les enquêtes centrées sur les pratiques bisexuelles exclusivement, la gestion du risque VIH des hommes à pratiques bisexuelles avec leurs partenaires féminines est souvent oc-

cultée. Remarque intéressante à ce propos, le poster que je présentais avec Rommel Mendès-Leite¹¹ sur les pratiques bisexuelles et l'influence de la perception des femmes sur le recours au préservatif a été classé non pas aux côtés des autres posters traitant de bisexualité, mais avec ceux relatifs aux femmes. Pourtant, si une compréhension des logiques préventives est indispensable dans le cadre des rapports entre hommes des bisexuels masculins, elle n'est en rien suffisante. ■

1. Table ronde « *Bisexuality and sexual diversity* », 9 juillet 1996.

2. D. Oetomo, « *Cultural sensitivity to gender and sexual diversity as a prerequisite to effective HIV/AIDS programs* », TuD 601.

3. J. Stokes, « *Risk for HIV among behaviorally bisexual and behaviorally homosexual white and african-american men* », TuD 602.

4. D. Reid, « *Behaviourally bisexual men in the UK: a huge hidden population* », TuD 600.

5. D. Allman, « *Recruiting the canadian bisexual male: implication for HIV prevention research* », TuD 603.

6. C. Deschamps, « *Etude socio-anthropologique de la gestion des risques VIH par les personnes à pratiques bisexuelles* »,

thèse en cours à l'EHESS sous la direction de M.-E. Handman, financée par l'ANRS.

R. Mendès-Leite, B. Proth, « *bisexualités et prévention du sida* », projet financé par la DGS et ECS.

Les premiers résultats de ces deux recherches feront l'objet d'une publication à paraître en octobre 1996: R. Mendès-Leite, C. Deschamps, B. Proth, « *L'amour en bi(s)* », Calmann-Levy, 1996, Paris.

7. Sur l'influence de différentes variables sociales sur la bisexualité, voir: F. Klein, « *The bisexual option* », The Haworth Press (2nd eds), 1993, New York.

8. M. Hubert et al., « *Sexual behaviour and HIV/AIDS in Europe: comparisons of national surveys* », TuD 470.

9. Pour plus de détails, voir: Th. Sandfort, « *Homosexual and bisexual behaviour in european countries* », in M. Hubert et al. (Eds), « *Sexual behaviour and HIV/AIDS in Europe* », Taylor & Francis (à paraître), 1996, Londres.

10. Un seul abstract faisait le lien entre hétérosexualité et bisexualité masculines, et il ne s'agissait pas d'une recherche scientifique: M. Fecht, « *AIDS outreach program targeting heterosexual and bisexual men: positive straight men* », ThD 5133.

11. C. Deschamps, R. Mendès-Leite, « *Consequences of social representations of women on HIV management: anthropological research on men and women who have bisexual practices in France* », TuC 2452.

L'impact de la prévention sur la précocité sexuelle

Dans les pays anglo-saxons, les programmes de prévention du VIH et d'éducation sexuelle visant à différer l'âge des premiers rapports sexuels de jeunes sont de plus en plus nombreux. En effet, des travaux montrent que les actions préventives auprès des jeunes peuvent avoir comme effet le retardement de l'âge du premier rapport sexuel, la diminution du nombre de partenaires, voire l'adoption de la fidélité et de l'abstinence comme stratégies préventives.

Ces résultats sont importants, d'une part, pour se détacher d'un modèle de prévention « tout préservatif » et, d'autre part, pour justifier auprès des décideurs des actions préventives en démontrant que, contrairement à ce qui a pu être redouté par certains, la prévention du VIH et l'éducation sexuelle ne font pas baisser

l'âge des premiers rapports sexuels ou augmenter l'activité sexuelle¹.

A la conférence, plusieurs communications orales et posters exposaient de telles actions². Une évaluation présentée par Maria Ekstrand³, dont l'objectif était d'étudier l'impact d'un programme de prévention du VIH par les pairs sur une population de jeunes n'ayant pas encore initié de relations sexuelles, montrait que l'éducation par les pairs permettait de différer l'initiation des relations sexuelles chez les jeunes: les étudiants du groupe de contrôle étaient trois fois plus nom-

Dana Rudelic-Fernandez
(Crips, pôle Recherche)

breux à avoir initié les pratiques de pénétration vaginale que les étudiants ayant participé au programme. Une autre étude américaine, réalisée dans l'Etat du Mississippi⁴, comparait deux programmes de prévention du VIH (information générale vs apprentissage des compétences) pour montrer qu'à l'issue des deux programmes, l'activité sexuelle avait décliné chez l'ensemble des adolescents sexuellement actifs (64 % de ceux qui avaient suivi le programme d'apprentissage des com-

Les actions préventives auprès des jeunes peuvent avoir comme effet le retardement de l'âge du premier rapport sexuel, voire l'adoption de la fidélité et de l'abstinence comme stratégies préventives.

pétences, contre 31 % d'élèves dans le programme d'information générale). De même, parmi les jeunes qui n'avaient pas encore initié de relations sexuelles au moment du programme, sont devenus sexuellement actifs, douze mois après la fin du programme, 31 % de ceux qui avaient suivi les interventions d'éducation générale et 11,5 % de ceux ayant participé au programme centré sur l'acquisition des savoir-faire spécifiques. Dans ces études, il se produit cependant un glissement méthodologique notable : ce qui au départ tenait lieu de conséquence des

mouvoir l'abstinence chez les jeunes sexuellement actifs. C'est, en effet, ce que montrent les résultats de plusieurs études. Ainsi, on constate que les interventions ayant pour effet de retarder l'âge du premier rapport sexuel chez les jeunes [a] n'avaient pas pour autant permis d'augmenter l'utilisation de la contraception lorsque les rapports étaient initiés dans les dix-huit mois qui suivaient l'intervention préventive^{7,8} ; pas d'impact non plus sur l'utilisation de la contraception lors du dernier rapport chez les jeunes sexuellement actifs⁹. Ceci montre que le fait de re-

s'interroger plus généralement sur les effets des actions préventives auprès des jeunes. Peu d'études ont exploré l'impact de la prévention du VIH sur la sexualité débutante de jeunes adultes. Celle-ci serait-elle vécue depuis l'apparition du sida de façon plus angoissante, plus problématique ? Dans quelle mesure le fait de différer le premier rapport sexuel est-il le reflet de la peur que les jeunes peuvent ressentir à l'issue des actions préventives ? S'agit-il de la peur de la maladie, de la peur de la sexualité ou tout simplement de la peur de l'autre ? Cette peur ne serait-elle pas, tout comme le regain d'homophobie et d'intolérance à l'égard des personnes infectées par le VIH [c], un des effets pervers d'une prévention injonctive ?

Le fait de retarder l'âge du premier rapport sexuel, s'il diffère le moment où la question de la protection sera posée, ne résout pas la difficulté de mettre en œuvre une pratique de prévention ou de contraception.

actions de prévention accède au statut de visée principale d'entreprise éducative. Or, transformer les résultats en objectifs, sans s'interroger sur le sens et la portée symbolique et morale d'un tel déplacement, ne va pas sans poser problème. A travers un tel déplacement, certains ne seraient-ils pas tentés de promouvoir une prévention du VIH « politiquement correcte » ou de remettre en cause certaines libertés individuelles fondamentales ? Enfin, pouvons-nous transposer des données démographiques sur la procréation ou les comportements sexuels, observées dans d'autres domaines que le VIH⁵, sans tenir compte des enjeux spécifiques de la prévention du VIH, tels que la solidarité avec des personnes atteintes par le VIH ou la tolérance à l'égard de différentes orientations sexuelles ?

Sans entrer dans le débat sur la surdétermination culturelle des politiques préventives et sur l'éventualité d'une prévention « *moralement neutre* »⁶, notons que, du point de vue de la santé publique, il existe une différence importante entre le souci de permettre aux jeunes de mettre en œuvre des pratiques de protection et le fait de vouloir retarder l'âge du début de la sexualité active, ou de pro-

tarder l'âge du premier rapport sexuel, s'il diffère le moment où la question de la protection sera posée, ne résout en rien la difficulté qui peut exister à mettre en œuvre une pratique de prévention ou de contraception¹⁰. Au contraire, on peut penser que la gestion de risques peut être rendue plus complexe par une mise à distance de l'autrui et une intériorisation de l'angoisse face à l'activité sexuelle, voire une intolérance à l'égard de ceux qui n'obéissent pas à la « norme préventive ».

Effet désirable ou effet « pervers » ?

De même, on peut se demander si les adolescents qui, à l'issue de telles interventions, diffèrent leur premier rapport sexuel sont bien ceux potentiellement les plus exposés au risque [b], ou s'il ne s'agit pas de jeunes davantage en proie à la peur et à l'angoisse, avec une moindre aptitude à la communication interpersonnelle. Dès lors, s'agit-il d'un effet désirable ou d'un « effet pervers » des actions préventives ? Cet effet est-il souhaitable du point de vue des éducateurs, des parents ou des jeunes eux-mêmes ?

Réfléchir sur le sens de ces résultats, c'est

Diminuer la pression des pairs

L'idée d'éducation sexuelle, indissociable de la pratique de prévention du VIH, sous-entend que nous pouvons apprendre à pratiquer une sexualité « éduquée ». Quel sens donner à ces mots, en particulier lorsqu'on s'adresse aux jeunes ? Il s'agit certainement d'aider les jeunes à mieux connaître leur corps, leur désir ainsi que celui de l'autre sexe. Il s'agit également de faire évoluer certaines représentations sociales telles que la perception des normes dominantes auprès des pairs (et notamment « l'impression que tout le monde le fait »). Ce type de travail, comme l'a rappelé à Vancouver un chercheur de l'université de Harvard à propos d'une expérience préventive auprès de jeunes immigrants vietnamiens aux Etats-Unis, permet de diminuer la pression des pairs, que l'on sait être un des facteurs importants dans la prise de risques¹¹. Mais, une sexualité « éduquée », c'est aussi une sexualité douée d'un imaginaire qui ne se réduit pas aux seules pratiques de préservation, une pratique sexuelle dont la diversité et la progressivité ont pu être préservées. On peut penser que c'est ainsi que l'on pourra le mieux préparer les jeunes aux relations sexuelles protégées et leur permettre d'acquérir des compétences nécessaires à la gestion efficace et durable des risques. En France, de telles actions semblent prioritaires en particulier à destination des jeunes qui suivent l'enseignement professionnel (LEP, CFA, CIPPA et organismes de formation) et qui sont, comme l'a montré l'enquête ACSJ¹², non seulement sexuellement plus précoces que les lycéens de l'enseignement général et technique, mais pratiquent aussi plus facilement le coït et la sodomie dès le premier rapport et utilisent les préservatifs de façon moins systématique. En termes d'objectifs de santé publique, un tel travail ne peut d'évidence se réduire à vouloir retarder l'âge du premier rapport sexuel. ■

[a] Toute une génération de programmes d'éducation sexuelle prônant l'abstinence (« Teen Aid », « Sex Respect », etc.) s'est développée aux Etats-Unis, en opposition à des programmes d'information générale. Peu d'évaluations ont été publiées à propos de ces programmes. Il semble néanmoins que ces programmes n'aient réussi ni à retarder l'âge du premier rapport sexuel, ni à réduire la fréquence des rapports chez les sexuellement actifs.

[b] Aucune des évaluations présentées à Vancouver n'a permis de mettre en évidence l'impact différencié des programmes sur des sous-groupes de population.

[c] Cf. les résultats de l'enquête KABP/ACSF 1994, qui mettent en évidence qu'une proportion non négligeable des personnes interrogées sont en faveur du dépistage obligatoire et souhaitent que les résultats du test de dépistage soient accessibles à d'autres personnes que le médecin ou la personne concernée (famille, conjoint...). Ces attitudes négatives constituent un risque potentiel de discrimination à l'égard des personnes atteintes par le VIH (voir le Journal du sida n°80-81, p.5-14).

1. A. R. Mellanby et al., « School sex education: an experimental programme with educational and medical benefit », *British Medical Journal*, 1995, vol. 311, p. 414-417.
 K. Wellings et al., « Provision of sex education and early sexual experience: the relation examined », 1995, *British Medical Journal*, vol. 311, p. 417-420 (lire *Transcriptase* n° 37, août 1995).
 M. Eisen et al., « Evaluating the impact of a theory-based sexuality and contraceptive education program », 1990, *Family Planning Perspectives*, vol. 22, p. 262.
 F. F. Furstenberg et al., « Sex education and sexual experience among adolescents », 1985, *American Journal of Public Health*, vol. 75, p. 1331.
 2. Janet St. Lawrence, « Skill-based HIV prevention for african-american adolescents »,

HIV Prevention Works, symposium satellite de la XI^e conférence internationale sur le sida, 6 juillet 1996.
 Maria I. Ekstrand, « Peer-led AIDS prevention delays initiation of sexual behaviors among US junior high-school students », TuC 330.
 Jingqi Chen et al., « Education on HIV/AIDS prevention for adolescents », TuC 332.
 Ellen Sogolow et al., « Initiation of sexual intercourse: ages and trends », ThC 4446.
 3. Maria I. Ekstrand, op. cit.
 4. Janet St. Lawrence, op. cit.
 5. Emmanuel Ricard, « La prévention en milieu scolaire », *Transcriptase*, n° 37, août 1995, p. 2-3.
 6. Brenda Spencer, « Abstinence ou distribution de préservatifs : comment évaluer les stratégies de prévention pour les adolescents ? », *Transcriptase*, n° 37, août 1995, p. 5-7.
 7. D. Kirby et al., « Reducing the risk: impact of

a new curriculum on sexual risk-taking », *Family Planning Perspectives*, vol. 23, n° 6, novembre-décembre 1991, p. 253-263.
 8. M. Howard et al., « Helping teenagers postpone sexual involvement », *Family Planning Perspectives*, vol. 22, p. 21, 1990.
 9. D. Kirby et al., op. cit., p. 261.
 10. D. Kirby et al., op. cit., p. 261-263.
 11. John B. Chittick, « Cross-cultural experiences in promoting effective prevention among youth in developing countries and as new immigrants », TuC 334.
 12. H. Lagrange et al., « Le comportement sexuel des jeunes face au sida ; une enquête nationale auprès de 6 500 adolescents âgés de 15 à 18 ans », enquête ANRS-ACSJ, dossier de presse, avril 1995 ; cf. également H. Lagrange et al., « Teenagers' sexual behavior in France », TuD 474.

Jeunes toxicomanes : des données alarmantes

Si l'intérêt des programmes de réduction des risques à destination des usagers de drogues pour limiter la propagation du VIH n'était remis en cause par personne (globalement, les incidences de nouvelles contaminations dans cette population sont en baisse dans la plupart des études), une attention particulière a été portée sur les jeunes usagers de drogues injectables (UDI).

De Baltimore à Amsterdam, de Rome à Vancouver, aux Etats-Unis comme en France ou en Angleterre, des données extrêmement alarmantes se sont recoupées : si les toxicomanes « âgés » ont notablement modifié leurs conduites, les moins de 25 ans (voire les 16-19 ans) constituent une population à risque majeur de contamination ; les premières pratiques d'injection sont tout particulièrement exposées. La polytoxicomanie occupe une place centrale et les prises de risque sont tout autant corrélées aux conduites sexuelles qu'aux pratiques toxicomaniaques. L'importance de l'affiliation à un groupe de pairs a été notamment étudiée, la très forte dépendance à ce groupe, en particulier pour les jeunes SDF, conduisant à des actes de solidarité tels que les échanges de matériel d'injection.

De 1989 à 1994, l'incidence a augmenté partout et dans tous les groupes de transmis-

sion d'un taux annuel moyen de 35 %¹. Dans les cinq pays au taux d'incidence le plus élevé (pour 100 000 habitants en 1994 : Espagne = 48, Portugal = 19, Italie = 19, France = 16, Suisse = 14), la plus grande proportion des cas concerne les UDI. Si les données sont ramenées à l'année de naissance, les incidences cumulées à l'âge de 24 ans diminuent de 1989 à 1994 dans toute l'Europe de l'Ouest², et en particulier en France, en Italie et en Suisse, alors qu'elles augmentent en Espagne et au Portugal ; ces résultats reposent à nouveau sur les tendances observées auprès des UDI.

Cette augmentation rapide de l'incidence chez les individus nés entre 1965 et 1970 suppose que l'impact de l'épidémie va dépendre à présent de sa diffusion dans ces cohortes de jeunes ; la transmission est cependant hétérogène selon l'année de naissance et suggère une décroissance de la transmission chez les jeunes toxicomanes en France, en Italie et en Suisse, et une croissance en Espagne et au Portugal.

Une étude menée auprès de la cohorte d'Amsterdam³ apporte un éclairage sur les conduites en question en se proposant de rechercher particulièrement si les jeunes toxicomanes intraveineux et/ou les récents injecteurs sont à risque accru de contamination, ainsi que les tendances des prises de risque et de l'incidence du VIH dans différents sous-groupes.

Serge Hefez
(réseau Espas)

La prévalence du VIH est de 12 et 24 % chez les jeunes UDI, et de 5 et 12 % chez les injecteurs récents. Les jeunes UDI rapportent plus souvent des pratiques d'échange de seringues que leurs aînés. Entre 1986 et 1995, ces pratiques ont diminué de manière significative dans tous les sous-groupes, à l'exception des plus jeunes ; les tendances au partage diffèrent ainsi avec l'âge, mais pas avec l'ancienneté de la première injection.

L'incidence du VIH a chuté de 18 pour 100 personnes-année en 1986 à 5 pour 100 personnes-année en 1995 ; une plus grande incidence se retrouve significativement chez les jeunes UDI et chez les récents injecteurs.

L'incidence est par contre corrélée avec le caractère récent de la toxicomanie, mais ne diffère pas notablement d'un sous-groupe à l'autre.

Selon les auteurs de cette étude, de nombreux toxicomanes initient les pratiques d'injection malgré la connaissance de l'épidémie. La prévalence du VIH demeure élevée chez les jeunes et les injecteurs récents. L'incidence reste la plus élevée chez les injecteurs récents et les pratiques de partage du matériel d'injection sont les plus importantes chez les moins de 26 ans, sans diminution sur les dix dernières années.

De la même façon, selon une étude française

Cote d'alerte

Comment pourrions-nous nous étonner de cet éclairage porté sur la contamination des très jeunes toxicomanes ? De tout temps, le dispositif spécialisé en toxicomanie, du fait de sa conception même, ne s'est adressé qu'aux usagers anciens : pour qu'un toxicomane veuille s'en sortir, plusieurs années de « galère » sont nécessaires. La longue période festive de découverte des produits, de « lune de miel », s'accommode mal d'une demande d'abstinence ; les jeunes toxicomanes ont été rigoureusement absents des institutions dont l'âge moyen de fréquentation avoisinait les 30 ans. Bien plus, les nouveaux dispositifs mis en place, et particulièrement les unités méthadone, s'adressent aux plus âgés d'entre eux, ceux pour qui l'héroïne reste le produit principal, ceux qui ont derrière eux une longue trajectoire institutionnelle.

Les structures consacrées aux adolescents (clubs de prévention, AEMO, etc.), confrontées quotidiennement aux comportements polytoxicomaniaques de leurs usagers, souffrent d'une absence de relais spécialisés et se retrouvent bien démunies face aux problèmes des drogues.

L'épidémie de sida, en amenant les structures sanitaires vers les populations marginalisées, a rendu visible un phénomène qui, compte tenu du contexte socio-économique, ne cesse de s'accroître.

Parce qu'ils sont plus fragiles psychiquement que leurs aînés, plus fréquemment soumis aux dealers et à la loi du milieu, fortement dépendants de leur groupe

d'appartenance, les pratiques chaotiques de ces adolescents, lorsqu'elles nous apparaissent, sont terriblement alarmantes : polytoxicomanies majeures, injections de médicaments détournés de leur usage, usage de crack, alcoolisations massives...

Les actions en direction des adolescents usagers de drogues se sont toujours limitées à de timides programmes de prévention censés les détourner de leur attirance envers les produits toxiques.

Des initiatives visant à leur apprendre à maîtriser certains usages et à éviter les conduites les plus dangereuses sont aujourd'hui nécessaires. La seule intervention de la conférence rendant compte de démarches de prévention au cours des soirées « rave »¹ démontrait bien la validité de ces entreprises ; c'est ce que des équipes de Médecins du Monde tentent de mettre en place en France.

Au-delà du triomphalisme quelque peu étourdissant qui a accompagné les annonces concernant les trithérapies, ces contaminations massives chez les jeunes usagers de drogues devraient nous inciter à retrousser nos manches et à nous doter des moyens d'atteindre, d'accueillir et de prendre en charge les plus exposés au danger.

S. H.

1. K. Quayle et al., « Providing safer sex and safer drug use materials and education to young people involved in the "rave" scene », ThD 4907.

menée auprès de 2 892 UDI entrant dans des centres de réhabilitation résidentiels⁴, si la prévalence reste bien sûr plus élevée chez les plus de 25 ans (27 % contre 4 %), et si la prévalence du VIH a chuté de 20 à 13 % sur l'ensemble des sujets concernés du 2^e semestre 1993 au 1^{er} semestre 1995, ce déclin n'est observé que dans les groupes au-dessus de 25 ans, particulièrement au-delà de 35 ans.

Pour les auteurs, la diminution globale de la prévalence est due en grande partie à l'augmentation des décès liés au sida, et la prévalence malgré tout élevée chez les injecteurs récents suggère une transmission qui se poursuit dans cette population.

Appartenance aux groupes

Ces données se retrouvent dans une étude menée à Stockholm⁵ auprès d'UDI incarcérés, et ce malgré une baisse significative de l'incidence annuelle.

Dans plusieurs pays, des recherches ont été menées auprès des adolescents sans domicile fixe. Une étude menée à Los Angeles, auprès de 432 jeunes de 13 à 23 ans recrutés dans la rue⁶, s'appuie sur des interviews concernant les pratiques d'injection, le partage de matériel, les rapports sexuels non protégés, la prostitution et les perceptions subjectives de la pression exercée par le

groupe d'appartenance à s'engager dans des conduites à risque.

Vingt-trois pour cent de ces adolescents ont eu recours à la prostitution, 31 % se sont injecté des drogues et, parmi eux, 56 % ont partagé des seringues ; la polytoxicomanie avec usage de crack et d'alcool est par ailleurs extrêmement répandue.

Les risques encourus se révèlent très fortement corrélés avec les processus d'affiliation aux différents sous-groupes d'appartenance : *punks*, *skaters*, *druggies* (« camés »), *hustlers* (« magouilleurs »), *gays*, « *athlètes* », *deadheads* (« têtes brûlées »), etc. Mêmes constatations à New York⁷, d'après une étude auprès de 261 adolescents sans domicile fixe.

Cette importance du groupe des pairs se retrouve également au Royaume-Uni : alors que la prévalence du VIH est restée faible et sans changement ces cinq dernières années dans le groupe des UDI (autour de 8 %)⁸, on retrouve une forte prévalence d'hépatite B chez les jeunes injecteurs, dont 20 % relatent des pratiques d'échange ; une étude auprès de 200 jeunes des rues⁹ fait état d'usage de drogues dures chez 44 % d'entre eux, parmi lesquels 90 % évoquent des injections en groupe (avec partage de matériel dans 51 % des cas au cours des six mois précédant l'interview).

Toutes ces études débouchent sur la nécessité pour les interventions de rue de se corréler étroitement avec une connaissance des normes, croyances et comportements de chaque sous-groupe afin d'identifier des stratégies de prévention ciblées, ainsi que sur la nécessité d'un travail en réseau avec les usagers eux-mêmes.

1. J. Elford et al., « AIDS and infection with HIV among adolescent in Europe », MoC 1467.
2. F. Hamers et al., « AIDS trends among young birth cohorts in western Europe suggest changes in past HIV transmission through injecting drug use », MoC 1547.
3. J. Fennema et al., « The relative importance of young and recent-onset injection drug users in the Amsterdam HIV epidemic », MoC 465.
4. C. Six et al., « HIV infection among injecting drug users entering residential rehabilitation centres in France », TuC 2507.
5. K. Kall et al., « Decreasing annual incidence of HIV among IDU in Stockholm in spite of continued risk behaviour », MoC 460.
6. M. Kipke et al., « Homeless youth: variations in HIV risk according to peer group affiliation », ThD 444.
7. M. Clatts et al., « Correlates of homelessness among street youth in NYC: implication for targeting AIDS prevention services », ThC 4675.
8. P. Madden et al., « Overview of the HIV epidemic among IDU in England and Wales », MoC 334.
9. H. Klee et al., « HIV-related risk behaviour among the young homeless in the United Kingdom: predictors and trends », ThD 4913.

Seringues : échanges avec ou sans partage

Le NIDA (National Institute on Drug Abuse) s'est adressé un satisfecit¹ : responsable de la recherche américaine sur les causes, conséquences, traitements et prévention de l'abus des drogues, cet organisme a consacré 150 millions de dollars à développer des études épidémiologiques et à structurer des programmes de réduction des risques de contamination par le VIH chez les UDI (usagers de drogues injectables). Les résultats apparaissent à la mesure des moyens mis en œuvre : des progrès significatifs ont été réalisés pour réduire les comportements à risque ; dans certains programmes, la fréquence globale des injections a diminué de 41 % et le partage du matériel d'injection de 54 % dans les six mois suivant des interventions de rue ; toutes les unités méthadone font état de chutes des séroconversions (parfois jusqu'à six fois moins que dans les groupes témoins hors traitement).

Si les Européens – ou tout au moins les Néerlandais, Suisses, Britanniques, Espagnols et Italiens, la France ayant encore brillé par une absence d'évaluation de ses programmes de réduction des risques – partagent dans l'ensemble cette satisfaction, il n'en demeure pas moins que des taux d'incidence demeurant anormalement élevés dans les pays occidentaux après les premiers indicateurs précoces d'amélioration², associés à un maintien de pratiques à risque chez un certain nombre d'usagers (particulièrement en termes de partage de seringues), ont amené de nombreux intervenants à s'interroger plus finement sur les pratiques toxicomaniques et à rechercher les facteurs de risque persistant chez des usagers fréquentant des programmes de prévention.

L'attention s'est principalement portée sur

les pratiques de partage de matériel injectable souillé. En effet, pour les Nord-Américains (signataires des neuf dixièmes des études), la question de l'accès aux seringues stériles reste l'objet de préoccupation numéro un.

Les dispositions légales fédérales de la plupart des Etats américains criminalisent en effet la vente, la possession, la fabrication ou la distribution des seringues et des aiguilles³. Les barrières légales limitant l'accès aux seringues font des Etats-Unis, à cet égard, le pays le plus répressif du monde occidental : 49 Etats possèdent des lois régissant l'accès au matériel injectable ; 31 Etats ont des réglementations législatives limitant la vente d'une manière ou d'une autre ; dans 9 Etats, les seringues ne sont accessibles que sur prescription médicale.

Malgré un accroissement rapide du nombre de programmes, le statut légal des programmes d'échange de seringues (PES) demeure éminemment fragile. Seuls neuf Etats ont autorisé les PES, par un texte de loi spécifique, et deux autres ne criminalisent pas la mise à disposition de matériel injectable.

L'obstacle législatif

Malgré six études nationales commanditées par le gouvernement américain, qui vont toutes dans le sens de l'intérêt de ces programmes en termes de santé publique, rien n'a été modifié de la législation.

Cette situation, qui constitue un obstacle évident aux mesures les plus élémentaires de santé publique pour limiter les partages de seringues entre usagers, a amené Peter Lurie⁴ à une estimation pour le moins macabre du nombre de contaminations par le VIH induites par ces dispositions légales, en se basant sur une comparaison établie avec l'Australie, pays dans lequel les PES se sont implantés rapidement dès le début de l'épidémie.

Serge Hefez
(réseau Espas)

Il utilise pour ce faire une équation un peu tarabiscotée dont les variables sont l'incidence annuelle des contaminations, la réduction des incidences chez les participants aux PES, le pourcentage des UDI qui utilisent les programmes, les contaminations des pairs et des partenaires sexuels, tout en retirant la proportion des séroconversions dues aux rapports sexuels.

Le nombre d'infections par le VIH qui auraient selon lui pu être évitées entre 1987 (année d'ouverture du premier programme australien) et 1995 est ainsi estimé à une fourchette allant de 8 361 à 19 673, ce qui aurait représenté une économie de santé de 0,47 à 1,09 billion de dollars – 10 000 à 20 000 nouvelles infections pourraient, de la même façon, être évitées d'ici à l'an 2000. Dans ce contexte extrême de criminalisation de l'usage (proche en ce sens du contexte français), les toxicomanes fréquentant les PES sont souvent les plus marginalisés.

Au cours de l'année 1995, le PES de Baltimore⁵ a mené une étude sur 2 965 UDI comparés à une cohorte contrôle (cohorte ALIVE) : il s'agit d'usagers à haut risque en termes de fréquence des injections et des échanges de matériel, d'utilisation des *shooting galleries*, du nombre de séjours en prison, des recours à la prostitution, de polytoxicomanies, etc. Même si ces risques diminuent significativement au cours de l'année d'insertion dans le programme, les contaminations restent élevées.

Une évaluation des sept PES du Québec⁶ (étude menée auprès de 934 UDI) confirme ces données en montrant une persistance des pratiques à risque au sein des programmes (41,2 % ont injecté avec du matériel usagé dans les six mois précédant l'enquête) ; 12 séroconversions ont été enregistrées au cours de l'étude, ce qui correspond à une incidence de 4,5 pour 100 personnes-année. Ce rôle d'attracteur exercé par les PES auprès d'une population particulièrement marginalisée est retrouvé à Vancouver⁷, expliquant certainement les prévalences très élevées mises en évidence dans la plupart des cités canadiennes.

Dans le contexte extrême de criminalisation de l'usage, les toxicomanes fréquentant les programmes d'échange de seringues sont souvent les plus marginalisés.

C'est dans ce contexte que l'étude de Julie Bruneau⁸ a provoqué quelques remous : elle démontre en effet une augmentation de l'incidence corrélée avec la participation au PES de Montréal.

De septembre 1988 à janvier 1995, 1 599 sujets ont été enrôlés dans une cohorte ; la séroprevalence moyenne était de 10,7 %, la période moyenne de suivi de 15,4 mois. Le ratio de séropositivité associé avec l'utilisation du programme était de 2,3.

Quatre-vingt-neuf cas de séroconversion ont été constatés, avec une probabilité de conversion à 33 % pour les utilisateurs du programme, contre 13 % pour les non-utilisateurs.

Sous les yeux d'intervenants surmenés, tous les « cercles vicieux » des programmes de réduction des risques se produisent au quotidien.

Sur une analyse de contrôle de cas, l'utilisation constante du PES devient un facteur prédictif de séroconversion par rapport à l'utilisation partielle ou à la non-utilisation d'un programme d'échange de seringues. Les études visant à mieux comprendre les facteurs prédictifs du partage de seringues entre usagers ont abondé, et les données recueillies ne nous étonneront guère : l'augmentation des prises de risque se corréle étroitement avec l'exclusion sociale, le chômage et l'absence de domicile fixe⁹, les antécédents psychiatriques, la dépression, les tentatives de suicide, les abus sexuels au cours de l'enfance¹⁰ (étude primée par le jury de la conférence), la fréquence des séjours en prison.

D'autres facteurs de risque sont bien connus des intervenants en toxicomanie, comme l'usage de cocaïne intraveineuse¹¹, qui appelle une extravagante multiplication des injections (fréquemment plus de dix *shoots* quotidiens), voire l'usage de crack, qui, en

dehors de toute pratique d'injection, s'apparente plus souvent à la prostitution et à des pratiques sexuelles à risque¹².

A cet égard, la vulnérabilité des femmes toxicomanes transparaît dans de nombreuses études comme une évidence : plus fréquemment infectées durant l'adolescence que les jeunes garçons, dernières servies lors des partages de seringues (particulièrement avec leur partenaire sexuel), plus souvent livrées à la prostitution et aux abus sexuels, elles se contaminent plus, et plus vite¹³.

Les choix d'échange des UDI restent cependant des choix raisonnés, s'effectuant principalement au sein des réseaux sociaux. Une étude menée auprès de 767 UDI recru-

tés dans la rue¹⁴ (prévalence d'infection à 40 %) montre que 35 % d'entre eux ont échangé du matériel d'injection de manière réceptive (après utilisation par un autre) dans les trente jours précédant l'interview ; cependant, 52 % d'entre eux ont partagé avec un ami, 28 % avec leur partenaire sexuel, 25 % avec un partenaire habituel, et seulement 5 % avec un inconnu.

Enfin, le partage des seringues ne devrait pas faire oublier d'autres pratiques à risque, comme le partage des drogues dans les seringues. Pratiquée par 50 % des usagers dans une étude de New York¹⁵, cette technique reste dangereuse en termes de possibilités de contamination.

Tension et contradictions

L'ensemble des données de ces études rejoint ce qui commence à apparaître en France comme une évidence : les politiques de réduction des risques ont fait « sortir du bois »

une population marginalisée, socialement démunie, psychologiquement fragile, qui n'avait jusqu'à présent aucune possibilité d'accès aux soins ou à une insertion sociale, dans une tension permanente entre les effets délétères d'une législation répressive internationalement dominante et la nécessité d'atteindre les plus exclus.

Des évaluations à considérer avec prudence

Cette situation impose une très grande prudence quant aux évaluations des différentes actions : quel est le contexte précis de tel programme ? (à Montréal par exemple, les seringues sont peu disponibles, distribuées au compte-gouttes au sein des PES, avec des délais d'attente considérables, dans un contexte majeur de prohibition) ; le groupe témoin est-il réellement apparié au groupe étudié ? (ce qui paraît peu probable) ; etc.

Il n'en demeure pas moins que se produisent au quotidien, sous les yeux d'intervenants surmenés, tous les « cercles vicieux » des programmes de réduction des risques¹⁶ : si les usagers réunis dans les centres découvrent entre eux de nouveaux modes de socialisation, les échanges sexuels se multiplient d'autant, avec ce que l'on connaît de la fragilité de la prévention dans ce domaine. Si la méthadone amène la plupart des UDI à abandonner les injections d'héroïne, le vide existentiel qui en découle amène certains d'entre eux à avoir recours aux dérivés cocaïnés, ce qui multiplie la fréquence des *shoots* dans des pratiques de groupe, augmente l'appétit sexuel ; du fait de leur coût élevé, ils conduisent très rapidement à la prostitution.

Toutes ces données imposent une attention et une disponibilité de chaque instant, l'élaboration pour chacun d'un soutien psychologique et de projets de réinsertion adaptés, ce que les budgets notoirement insuffisants attribués aux centres spécialisés n'autorisent en aucune façon. ■

1. S. Gust et al., « Overview of the HIV/AIDS research at the NIDA, National Institute of Health », WeC 3556.

2. C. Hankins et al., « Early indication of declining HIV incidence among Montréal needle exchange attenders », WeC 225.

3. Z. Lazzarini et al., « Limitations on the sale and possession of syringes; results of a national survey of laws and regulations », MoD 364.

4. P. Lurie et al., « An opportunity lost: estimating the number of HIV infections due to the US failure to adopt a national needle exchange policy », TuC 324.

5. D. Vlahov et al., « Evaluation of the Baltimore needle exchange program: preliminary results », MoD 361.

6. R. Parent et al., « Incidence and

prevalence of HIV and risk behaviours among IDU attending needle exchange programs in Quebec », TuC 321.

7. C. Archibald et al., « Needle exchange programs attracts high risk injection drug users », TuC 320.

8. J. Bruneau et al., « Increased HIV seroprevalence and seroincidence associated with participation in NEP: unexpected findings from Saint-Luc cohort study in Montreal », TuC 323.

9. Patrick D. et al., « Explaining an outbreak: determinants of HIV seroconversion among injecting drug users in Vancouver », MoC 463.

10. S. Strathdee et al., « Social determinants predict needle sharing behaviour among IDU in Vancouver », MoD 363.

11. F. Lamothe et al., « Risk factors for HIV

seroconversion among IDU in the Saint-Luc cohort, Montreal », TuC 2502.

12. D. Kacanek et al., « Noninjection drug use and sexual risk behaviours of women with HIV and AIDS - United States », TuC 561.

13. Y. Lewis et al., « structure of AIDS risk for female sexual partners of injection drug users », TuC 2469.

14. A. Neaigus et al., « Drug injectors' social networks can be risk factors for syringe sharing », MoC 462.

15. D. Fernando et al., « Drug sharing as a risk behavior among IDU in New York City », TuC 2525.

16. V. Catan et al., « AIDS risk behaviour among women in methadone treatment », ThD 456.

Prostitution : succès et impasses de la prévention

Lors de la conférence de Yokohama, en 1994, de nombreuses présentations faisaient état de la prévalence de l'infection à VIH et des caractéristiques liées au risque d'infection chez les femmes prostituées. A Vancouver, plusieurs communications se sont de plus attachées à décrire et/ou évaluer les programmes de prévention mis en place.

■ Facteurs de risque et prévalence de l'infection à VIH chez les femmes

Aujourd'hui, les données de prévalence sont nombreuses et les caractéristiques liées au risque d'infection relativement bien identifiées, tout au moins pour les prostituées femmes (les données sont beaucoup plus rares pour les hommes, les travestis et les clients). Selon les études, les différents facteurs associés à un risque plus élevé d'infection par le VIH sont : la non-utilisation du préservatif (avec le client mais aussi avec un partenaire privé), la toxicomanie, l'âge (risque plus élevé pour les plus jeunes et les plus âgées), la durée de prostitution, le nombre de clients, l'origine des clients, les antécédents de MST, un niveau socio-économique bas, le mode de prostitution (rue, maisons closes, bars, salons de massage...). Les données actualisées de prévalence montrent que, selon le lieu de recrutement, la prévalence du VIH varie énormément : 25 % parmi 143 femmes venant effectuer des dépistages de MST à Montego Bay (Jamaïque)¹ ; 9 % parmi 76 femmes à Kingston (Jamaïque)² ; 3,4 % parmi 291 femmes à Buenos Aires³ ; 0,14 % parmi 1 389 femmes vues dans une clinique MST à Mexico⁴ ; 3,6 % parmi des femmes travaillant dans la rue et 0 % parmi des femmes « enregistrées » au Venezuela⁵ ; 86 % parmi 149 femmes au Zimbabwe⁶ ; 60 % parmi 1 201 femmes vues dans une clinique MST à Abidjan⁷ ; 30 % parmi 601 femmes à Kinshasa⁸ ; 16,8 % au Cameroun⁹ ; 0,2 % parmi 969 femmes à Madagascar¹⁰ (prévalence très basse pour un pays si proche du continent africain) ; 0 % parmi 584 femmes au Japon¹¹ ; 4 % parmi 204 femmes à Pune¹² ; 15 % parmi des femmes testées en prison aux Etats-Unis¹³. Aucune donnée de prévalence en Europe n'a été présentée.

■ Hommes prostitués

Comme lors de la conférence de Yokohama, peu d'études ou d'actions de prévention ont été présentées concernant les hommes prostitués. La prostitution masculine est le plus souvent abordée sous l'angle de la toxicomanie, où des informations sont recueillies sur des rapports sexuels en échange d'argent ou de drogues, dans le cadre d'actions ou d'études menées auprès de personnes toxicomanes. Seulement trois présentations ont abordé le sujet directement. L'Association marocaine de lutte contre le sida (ALCS)¹⁴, en collaboration avec l'UNAIDS, a mené une recherche-action auprès d'hommes prostitués. Durant l'année 1995, les personnes ont été rencontrées dans des bars, dans des parcs et dans la rue, à Casablanca et à Marrakech. Lors des rencontres, une information (MST, sida) était faite, des orientations dans des services étaient proposées en fonction des demandes, et des préservatifs étaient distribués. Environ 160 personnes ont été contactées par mois. La plupart des hommes (98 %) ont des rapports anaux, 29 % ont des rapports avec des hommes et des femmes, 69 % se prostituent dans plusieurs villes et 29 % seulement utilisent régulièrement des préservatifs. Ce premier travail, qui doit être poursuivi, a permis d'entrer en contact avec une population particulièrement marginalisée du fait de l'homophobie existant dans ce pays.

En Thaïlande, depuis 1989, le ministère de la Santé conduit une surveillance semi-annuelle de l'infection à VIH et de la syphilis au sein de plusieurs groupes de population, entre autres auprès d'hommes prostitués travaillant dans des établissements à Chiang-Rai. Dans l'étude présentée par Kunawararak *et al.*¹⁵, 1 275 hommes ou garçons travaillant dans dix-sept établissements ont été contactés une fois, et 225 plus d'une fois, fournissant ainsi des estimations de prévalence et d'incidence de l'infection à VIH. La participation à l'étude était volontaire et incluait une interview confidentielle, un entretien conseil pré-test pour la syphilis et le VIH, et une distribution de préservatifs. L'âge moyen des personnes était de 20 ans, et la durée médiane de prostitution de quatre mois. La plupart des hommes se décriaient comme hé-

Anne Serre (Centre européen pour la surveillance épidémiologique du sida)

térosexuels (58 %). Le nombre médian de clients par semaine était de 2,5 et l'utilisation du préservatif était basse : 42 % déclaraient l'utiliser de temps en temps ou jamais et 58 % l'utilisaient toujours. La prévalence du VIH était de 1,4 % en juin 1989, de 13,9 % en juin 1990, de 20 % en décembre 1993 et de 16,5 % en décembre 1995. Durant cette période, 27 cas de nouvelles infections sont survenus parmi 227 personnes-année d'observation, soit une incidence moyenne durant les cinq ans d'étude de 11,9 pour 100 personnes-année (IC = 7,42-16,38).

Une action de terrain menée en Allemagne (SUB/WAY)¹⁶ insiste sur l'importance d'un lieu d'accueil où les personnes puissent non seulement avoir des préservatifs et des lubrifiants, mais aussi manger, dormir et se laver. La population rencontrée est très jeune : 80 % ont entre 14 et 21 ans. Contrairement aux femmes et aux travestis/transsexuels prostitués, il est rare de rencontrer des hommes prostitués de plus de 30 ans.

■ Travestis/transsexuels prostitués

Si peu d'actions menées auprès d'hommes prostitués ont été présentées, en revanche, on peut noter qu'une session orale, dans le track D, a été consacrée spécifiquement aux personnes transsexuelles : « *Transgender issues and HIV prevention* »¹⁷, et de nombreux posters affichés. La situation des personnes travesties et transsexuelles prostituées est d'une façon générale extrêmement précaire. Eva Lansun (projet PASTT, Paris), lors de sa présentation orale, a mis en évidence les difficultés rencontrées par l'équipe pour répondre aux besoins et demandes des personnes, quand la majorité (83 %) n'ont pas de couverture sociale et que 54 % vivent dans un logement instable (hôtel, SDF)¹⁸. Parmi les 374 personnes rencontrées au cours de la première année de fonctionnement, six sont mortes du sida, ce qui représente un taux de mortalité par sida très élevé, et souligne l'importance de développer aussi une prévention secondaire (prise en charge des personnes infectées) auprès de cette population.

L'étude de Surratt *et al.*¹⁹ avait pour objectif d'estimer la prévalence du VIH et d'identifier les facteurs de risque chez des travestis prostitués, à Rio de Janeiro. Entre mars 1994 et mars 1995, 47 travestis prostitués ont été recrutés dans la rue. Dans les 30 jours précédant l'étude, 64 % des travestis avaient consommé de l'alcool à forte dose, 28 % de la marijuana et 51 % de la cocaïne ; 2 % déclarent consommer la cocaïne par voie intraveineuse. Dans les 30 jours précédant l'enquête, 81 % des travestis déclarent avoir eu des rapports anaux réceptifs, 62 % des rapports anaux insertifs (43 % des rapports anaux non protégés) et 2 % des rapports vaginaux. Le nombre médian de partenaires était de 45 pour le mois précédant l'interview. La prévalence du VIH était de 64 %. Les auteurs concluent en insistant sur la nécessité et l'urgence de mettre en place des actions prenant en compte les spécificités de cette population (en particulier la forte consommation de drogues en tous genres). Comme le soulignent M. A. Cabello *et al.* (Paraguay)²⁰, il y a encore un besoin pressant, dans plusieurs régions du monde, de mettre en place des actions de prévention non coercitives auprès des femmes, des travestis et des hommes prostitués.

■ L'évaluation de programmes de prévention auprès de femmes prostituées

De nombreuses actions de prévention en milieu de prostitution ont été présentées, mais très peu d'équipes ont tenté d'évaluer l'efficacité de leurs actions. Les quelques pro-

En stratifiant l'analyse sur les facteurs de risque (nombre de clients...), les prévalences de gonorrhée et de chlamydia restaient significativement plus basses en 1994 ($p < 0,05$). L'étude de Brown *et al.*²² réalisée en Thaïlande avait pour objectif de déterminer les facteurs associés à une non-utilisation du préservatif auprès de 1 226 femmes ayant eu des rapports avec des clients dans le mois précédant l'enquête. Les résultats montrent que, globalement, le taux de non-utilisation est bas (5,6 %). Dans 75 % des rapports non protégés, les femmes déclaraient que le préservatif n'était pas disponible. Les rapports non protégés étaient plus fréquents avec les clients thaïs qu'avec les clients étrangers (6 % vs 3,4 %), avec les partenaires réguliers qu'avec les clients occasionnels (10,4 % vs 3,2 %), et avec les clients ayant consommé de l'alcool (8,3 % vs 4,7 %) qu'avec ceux n'ayant pas bu. Il existe de grandes différences en fonction des lieux de prostitution : les taux de non-utilisation étaient de 0,4 % pour les femmes pratiquant dans des maisons closes, de 1,1 % dans les salons de massage, de 5,8 % dans les bars et de 26,9 % dans des restaurants « spécialisés ». Cette situation contraste avec les observations antérieures montrant que les femmes travaillant dans les maisons closes (Beyer *et al.*, Yokohama)²³ étaient plus souvent infectées, en moyenne plus jeunes, moins scolarisées, avaient un nombre moyen de clients par jour plus élevé et une incidence de MST à six mois de suivi plus élevée que les femmes exerçant dans les bars et les salons de massage. Komatsu

moins systématique. Il n'est d'ailleurs pas impossible que ces phénomènes soient en partie imputables au programme de prévention. Ces résultats d'études devraient permettre d'adapter les stratégies de prévention aux changements et évolutions pouvant survenir du fait du programme lui-même ou de facteurs extérieurs.

En prenant comme référence le succès de la campagne *100 % condoms* menée en Thaïlande, une action de prévention basée sur la promotion du préservatif et un accès facilité aux structures de soins a été menée à La Paz, en Bolivie, entre 1992 et 1995²⁶. Durant cette période, la prévalence des MST a diminué de façon significative (gonorrhée : de 21 % en 1992 à 9,5 % en 1994 ; syphilis : de 15 % en 1992 à 7,4 % en 1994 ; ulcères génitaux : de 3,9 % en 1992 à 1,5 % en 1994) et l'utilisation du préservatif a augmenté significativement, passant de 36 % en 1992 à 62 % en 1994 et à 74 % en 1995 ($p < 0,001$).

Au Zaïre, Nzila *et al.*²⁷ mettent en évidence une diminution de la prévalence de la syphilis entre 1988 (16 %, $n = 1 226$), 1994 (3 %, $n = 998$) et 1995 (3 %, $n = 601$). La prévalence de l'infection à VIH est par contre restée relativement stable : 35 % en 1988 et 1994, et 30 % en 1995. Les auteurs pensent que la diminution de la prévalence de la syphilis, probablement due à une augmentation de l'utilisation des préservatifs et à la prise en charge médicale, peut avoir contribué à la stabilisation de la prévalence du VIH chez les personnes prostituées.

■ Le grand absent de la prévention : le client

En ce qui concerne les clients, nous disposons certes de peu d'informations, mais nous savons l'essentiel : ce sont eux qui demandent (en proposant plus d'argent ou sous la contrainte) des rapports sexuels sans préservatif. L'utilisation du préservatif en termes de prévention est au cœur des études et des actions menées auprès des personnes prostituées. On peut toujours mesurer le taux d'utilisation du préservatif auprès des personnes prostituées et mettre en place des actions de prévention, mais il semble de plus en plus illusoire de réaliser à long terme une prévention efficace sans inclure des actions spécifiques auprès des clients²⁸. Il est évident que dans certains pays comme le Bangladesh, où Shyamal *et al.*²⁹ mettent en évidence, chez 3 000 prostituées, 90 % de personnes illettrées, aucune connaissance sur le sida pour 88 % des femmes, une prévalence de MST de 92 % et la quasi-absence du préservatif, la première action à engager est d'informer et de mettre à disposition des préservatifs. Au Sénégal, Lori *et al.*³⁰, faisant

Il semble de plus en plus illusoire de réaliser à long terme une prévention efficace sans inclure des actions spécifiques auprès des clients.

jets ayant fourni des données d'évaluation se sont basés sur deux critères : l'augmentation de l'utilisation du préservatif et la diminution de l'incidence/prévalence des MST. A Chian-Rai, en Thaïlande, Kilmarx *et al.*²¹ ont évalué le programme de promotion du préservatif (« *100 % condoms* ») mis en place par le gouvernement. Ils font état d'une diminution significative de la prévalence des gonorrhées et des chlamydiae entre 1991 et 1994. Parmi les femmes incluses dans l'étude entre 1991 et 1993, la prévalence de la gonorrhée était de 18 % (73/416) contre 4 % (3/79) pour les femmes incluses en 1994, et la prévalence du chlamydia est passée de 20 % en 1991-93 à 9 % en 1994. Les femmes incluses en 1994 travaillaient moins souvent dans les maisons closes, utilisaient plus le préservatif et avaient moins de clients par jour.

*et al.*²⁴ soulignent que les femmes exerçant dans les maisons closes sont aujourd'hui davantage soutenues et aidées par les pairs et les responsables des maisons closes que les femmes des bars et des salons de massage. Cela s'explique par le fait qu'elles étaient les plus à risque, et donc « cible » prioritaire du programme *100 % condoms*. D'autres changements sont intervenus : Sittitrai *et al.*²⁵ ont observé que le nombre de maisons closes avait diminué de 58 % en trois ans, que le nombre des salons de massage avait augmenté de 28 % et que le nombre des restaurants « spécialisés » avait augmenté de 6 %. Le programme thaïlandais *100 % condoms* a donc eu un impact majeur sur les femmes travaillant dans les maisons closes, mais il semble que la prostitution se développe dans d'autres lieux où l'utilisation du préservatif est

le constat que peu d'interventions étaient réalisées auprès des clients, ont entrepris une étude KABP auprès de chauffeurs routiers et de militaires, populations considérées comme ayant souvent recours à la prostitution. A Tokyo³¹, une étude de prévalence a été réalisée auprès des clients de femmes prostituées thaïs à partir du sperme contenu dans les préservatifs. Parmi 250 préservatifs collectés, 219 contenaient suffisamment de sperme pour être testés. Les auteurs disposaient, de plus, de l'âge approximatif du client et de son origine géographique. La majorité (75 %) étaient japonais, 7 % originaires d'Iran, 6 % originaires du Pakistan, 3 % originaires d'Inde, 2 % originaires de Taïwan, 1 % de Chine. Deux Japonais âgés respectivement de 22 et 28 ans étaient positifs, soit une prévalence de 0,9 %, ce qui est relativement élevé dans un pays ayant globalement une faible prévalence de l'infection par le VIH et où les

études de prévalence réalisées auprès de femmes prostituées montrent une prévalence de 0 % - Yokohama 94 : Osato *et al.*³², Masahiro *et al.*³³; Vancouver 96 : Masahiro *et al.*³⁴. Dans ce cas précis, on peut penser que ce ne sont pas les personnes prostituées qui ont transmis le VIH aux clients, mais que les clients, en revanche, peuvent le transmettre aux personnes prostituées.

Si on peut estimer que l'utilisation systématique du préservatif a augmenté ces dernières années dans plusieurs régions du monde, le préservatif n'est toujours pas disponible dans de nombreux pays. Dans les pays où le préservatif est disponible et largement utilisé par les personnes prostituées, il y aura toujours des personnes vivant dans de telles conditions qu'elles ne seront pas en mesure de l'exiger auprès de leurs clients. Une étude réalisée en France^{35,36}, en collaboration avec l'ensemble des équipes menant

des actions de prévention auprès de personnes prostituées, souligne la précarité de leurs conditions de vie (absence de couverture sociale, logement instable, marginalité, agressions/violence, toxicomanie...). Le climat de violence ou le besoin urgent d'argent (toxicomanie, chambre d'hôtel à payer...) rendent souvent difficile la négociation de l'utilisation du préservatif avec les clients.

Au vu des études et des actions menées à travers le monde, on peut formuler aujourd'hui deux priorités de santé publique dans le milieu de la prostitution. Mettre en place des recherches-actions auprès des clients et évaluer les actions entreprises. L'évaluation des programmes de prévention VIH/sida ne doit pas être considérée comme un instrument de contrôle, mais plutôt comme un outil permettant d'adapter les stratégies en permanence en fonction de l'évolution des besoins de la population au cours du temps. ■

1. K.-G. Douglas *et al.*, « Risk factors associated with STD/HIV seropositivity among female commercial sex workers (CSWS) - implications for an integrated intervention strategy », TuC 2477.
2. G. Dowe *et al.*, « High prevalence of HIV and other STDs in jamaican women », TuC 2657.
3. G. Ortega *et al.*, « Prevalence of HIV infection in heterosexual women and prostitutes in Buenos Aires. A different conscience of risk », TuC 2485.
4. C. Cruz *et al.*, « STD'S and HIV prevalence in female sex workers (FSW) in Mexico city », MoC 1432.
5. E. Castro de Batänjer *et al.*, « An epidemiological approach to HIV-1/2 infection among female sex workers and gay men of Margarita Island », MoC 1438.
6. J. Van de Wijgert *et al.*, « Use of intravaginal preparations and risk for HIV in Zimbabwean », MoC 223.
7. V. Ettiègne-Traoré *et al.*, « The associations between cervicovaginal HIV-1 shedding and STD, immunosuppression, and serum viral load in female sex workers in Abidjan, Côte-d'Ivoire », WeC 332.
8. N. Nzila *et al.*, « HIV and syphilis infections in female prostitutes between 1988 and 1995 in Kinshasa, Zaire », TuC 2684.
9. U. Tamoufe *et al.*, « Prevalence of HIV infections among sex workers in Cameroun », TuC 2624.
10. A. Rasamindrakotroka *et al.*, « High syphilis and low but rising HIV seroprevalence rates in Madagascar », MoC 1488.
11. K. Masahiro *et al.*, « 4-years (1992-1995) serial prevalence study on HIV, hepatitis B and C viruses and syphilis infections in Japanese female sex workers », TuC 2637.
12. S. Mehendale *et al.*, « HIV-2 infection in STD patients in Pune, India », MoC 1666.
13. F. Altice *et al.*, « Determinants of HIV seroprevalence and seroincidence of new entrants to a women's prison », TuC 2653.
14. A. Boushaba *et al.*, « Study of the characteristics of male prostitution in

Morocco and development of appropriate HIV/AIDS prevention strategies », ThD 5043.

15. P. Kunawarak *et al.*, « HIV incidence among male commercial sex workers in northern Thailand, 1989-1985 », WeC 561.
16. W. Werner, « SUB/WAY: a peer-oriented project for male sex workers in Berlin », ThD 5038.
17. G. Sanjay *et al.*, « HIV/AIDS intervention among transsexuals in Bangalore. Medico-legal impediments for effective intervention », MoD 600.
- B. Warren *et al.*, « AIDS prevention for transgender and transsexual persons: a collaborative community-based program », MoD 601.
- L. Mott *et al.*, « Risk of HIV infection by transvestite sex workers in Brazil: prostitution, silicone and drugs », MoD 602.
- D. Slamah, « Developing effective HIV/AIDS programs for transsexuals working as sex workers », MoD 603.
18. A. Serre, C. Cabral, S. Castelletti, S. Ourkia, E. Lansun, S. Maugat, I. De Vincenzi, « Preventive action against HIV infection among transvestite/transsexual sex workers in Paris », ThD 466.
19. H. L. Surratt, « HIV risks among transvestites and other men who have sex with men in Rio de Janeiro », TuC 2403.
20. A. M. Cabello *et al.*, « HIV-risk in male and female sex workers in Asuncion, Paraguay: the lack of self protection », TuC 2669.
21. P. H. Kilmarx *et al.*, « Declining prevalence of gonorrhoea (GC) and chlamydia (CT) in female sex workers (FSW), Chiang Rai, Thailand, 1991-94 », MoC 440.
22. T. Brown *et al.*, « Risk factors for non-condom use in commercial sex contexts in Thailand », TuC 2660.
23. C. Beyer *et al.*, « Incident HIV and STDs in direct and indirect commercial sex workers (CSWs) in Thailand », X^e international conference on AIDS, Yokohama, 1994, abstract 391C.
24. R. Komatsu *et al.*, « Diversity in the commercial sex industry in Bangkok,

Thailand », TuC 2661.

25. W. Sittitrai *et al.*, « Changes in the distribution of sex work settings over time in Bangkok, Thailand », TuC 2642.
26. W. C. Levine *et al.*, « Rapid decline in sexually transmitted disease prevalence among brothel-based sex workers in La Paz, Bolivia: the experience of proyecto contra sida, 1992-1995 », MoC 441.
27. N. Nzila *et al.*, *op. cit.*
28. E. A. Ratliff, « Sex and the diseased female body: the social hygiene clinic and HIV/AIDS prevention in the Philippines », WeC 3509.
29. S. P. Adhichary *et al.*, « AIDS-vulnerability, challenges and prevention (Bangladesh study) for prostitutes », TuC 2668.
30. L. Leonard *et al.*, « A behavioral intervention among male clients of female sex workers in Kaolack, Senegal », TuC 2659.
31. T. M. Sankary *et al.*, « Sentinel surveillance of HIV molecular clones in condom semen samples from clients of female prostitutes in Japan », MoC 1520.
32. K. Osato *et al.*, « Prevalence of STD antibodies of Japanese female commercial sex workers from 1983 to 1993 in Osaka », X^e international conference on AIDS, Yokohama, 1994, abstract PCO361.
33. K. Masahiro *et al.*, « 2-year follow-up study on HIV, hepatitis B and C viruses and syphilis infections in a cohort of Japanese female sex workers », X^e international conference on AIDS, Yokohama, 1994, abstract 396C.
34. K. Masahiro *et al.*, 1996, *op. cit.*
35. A. Serre *et al.*, « Living conditions among sex workers: consequences for community-based interventions », ThC 4644.
36. A. Serre, M. Schutz-Samson, C. Cabral, F. Martin, R. Hardy, O. De Aquino, P. Vinsonneau, M. Arnaudies, F. Fierro, L. Mathieu, S. Pryn, D. Welzer-Lang, I. De Vincenzi, « Conditions de vie des personnes prostituées: conséquences sur la prévention de l'infection à VIH », *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 1996, 44, 328-336.

Epidémie et milieu carcéral

Selon la méthodologie et selon les spécificités de lieu, d'établissement et de population, les communications présentées rendent compte de taux de séropositivité souvent élevés, voire très élevés, mais fort différents (fourchette allant de 1 à 40 %, ou davantage dès qu'intervient un facteur de risque supplémentaire). De ce fait, toute généralisation serait abusive : ainsi, on observe, par exemple en France, que les prévalences chez les détenus varient considérablement selon la localisation géographique et le type d'établissement (maisons d'arrêt ou centrales). Mais personne ne met en doute le fait que la population pénale est lourdement affectée par l'épidémie.

Une équipe française, émanant notamment de l'Observatoire régional de la santé de PACA, rend compte d'une enquête pluridimensionnelle conduite à la prison des Baumettes (Marseille), de janvier 1994 à décembre 1995. Tous les entrants ont été invités à une consultation au CIDAG (centre interne de dépistage anonyme et gratuit du sida) ; une forte majorité d'entre eux a accepté les tests sérologiques. On a constaté sur l'ensemble un taux de séroprévalence au VIH de 7,5 % chez les hommes (268 sur 3559) et de 10,6 % chez les femmes (42 sur 395) – chez les non-toxicomanes, il a été respectivement de 1,3 % et 2,9 %, et, chez les toxicomanes, de 29,9 % et 28,8 %.

Une équipe de l'université de Yale et du CDC d'Atlanta a recueilli sous anonymat des données biomédicales sur toutes les entrantes dans une prison pour femmes : sur 1 759 échantillons de sérum testés en onze mois, la prévalence du VIH est de 8,3 % ; elle s'élève à 25 % pour le sous-échantillon de consommatrices de drogues par voie intraveineuse².

Par ailleurs, plusieurs études des facteurs de risque chez les personnes porteuses de VIH (PVIH) suivies dans le milieu extérieur insistent sur la fréquence des antécédents d'incarcération dans leur biographie. La comparaison de deux populations de patients vus pour la première fois dans un centre canadien de soins spécialisés montre que le nombre de CD4 et de CD8 est significativement plus élevé chez les patients emprisonnés que chez les patients libres, ce qui donne à penser que le diagnostic est plus précoce en prison qu'à l'extérieur³.

Plusieurs auteurs soulignent que les détenus acceptent d'autant mieux (ou sollicitent) l'examen sérologique que l'offre de soins est mieux perçue comme concomitante. De même, il est affirmé que les détenus acceptent d'autant mieux (ou sollicitent) l'examen sérologique qu'ils sont plus assurés du respect des droits de l'homme, et en premier lieu de la confidentialité.

Diverses études analysent et s'efforcent de quantifier les relations entre séropositivité et toxicophilie (notamment chez les UDI, c'est-à-dire les usagers de drogues injectables), tuberculoses pulmonaire et extra-pulmonaire, hépatites B et C, syphilis et plus généralement toutes les maladies sexuellement transmissibles (notamment chez les adolescents), etc. Très souvent, ces affections n'ont pas été diagnostiquées, et encore moins soignées, avant l'arrivée en prison.

L'infection à HTLV-II, fréquemment associée au VIH chez les UDI, se répand en Espagne ; sa prévalence est cinq fois supérieure dans la population carcérale⁴.

Une recherche récapitule sur dix ans les maladies opportunistes constatées chez 1 017 PVIH hospitalisés à Txagorritsu (Espagne). Le taux de tuberculose a été, chez les patients incarcérés, le double de ce qu'il a été chez les patients libres (80 % contre 41 %). La pathologie à cytomégalovirus a été prati-

Claude Veil
(EHESS)

quement absente chez les détenus, contre 9 % chez les patients libres, ce qui est interprété comme l'indication d'une forte mortalité des sidéens incarcérés⁵.

Une étude australienne analyse le parcours de neuf détenus séropositifs UDI et de leurs contacts : parmi ces neuf détenus, la contamination en prison apparaît comme extrêmement probable pour deux, hautement probable pour quatre, possible pour un⁶.

On estime de 47 % à 85 %, parmi les UDI présents dans les prisons d'Ecosse, ceux qui ont pu pratiquer l'injection (à des taux fortement différents selon les établissements) pendant leur détention ; la majeure partie d'entre eux se déclarent hétérosexuels, et une proportion variable mais non négligeable a pratiqué en prison sa première injection⁷.

Séjournant dans la prison de Glenochil, treize détenus UDI ayant partagé leur matériel d'injection ont été victimes en quelques semaines de la contamination par un même variant du VIH⁸. Cette identité d'agent ne s'est pas traduite par une identité d'évolution ultérieure⁹.

A Amsterdam, une enquête auprès de 467 UDI, dont 35 % sont séropositifs et dont 41 % ont subi une incarcération dans les trois années précédentes, révèle que ces derniers ont en grand nombre consommé en prison des drogues illégales et/ou de la méthadone, mais que cela n'a eu lieu que très rarement par voie intraveineuse. Le risque de contamination *in situ* a donc été très faible, mais il faut tenir compte du fait qu'aux Pays-Bas le régime de détention est cellulaire strict (un seul occupant par cellule)¹⁰.

Les pratiques sexuelles des détenus, avant et pendant leur incarcération, les exposent considérablement au risque de contamination. Et le fait que leur niveau de connaissances sur le VIH-sida mesuré par une enquête KABP soit relativement élevé n'y change rien¹¹.

Etre porteur du virus en prison

De nombreux auteurs s'attachent à recenser, définir, décrire les droits et les besoins des PVIH emprisonnées : en matière de soins

Les détenus acceptent d'autant mieux (ou sollicitent) l'examen sérologique que l'offre de soins est perçue comme concomitante et qu'ils sont plus assurés du respect de la confidentialité.

médicaux, d'éducation sanitaire, de préparation à la sortie en liberté, d'alternative à l'incarcération ou de libération anticipée pour raisons de santé. Certains y incluent le calcul des lourdes charges financières engendrées par le sida. Bon nombre d'entre eux relatent les interventions auxquelles ils ont pris part. A ce propos, deux tendances se dégagent : tandis que les uns engagent leur foi dans la concentration sur une technique ou une réforme (par exemple la télémédecine, une ligne téléphonique spécialisée accessible en PCV, la formation de pairs moniteurs, la fourniture de préservatifs, l'échange de seringues, la dépénalisation de la sodomie, etc.), d'autres insistent sur la nécessité de multiplier les angles d'attaque et d'impliquer le maximum de partenaires.

Au-delà de l'épidémiologie descriptive, et en amont des programmes d'intervention, plusieurs équipes se sont mises à l'écoute des détenus. C'est ainsi qu'une étude psycho-

sujets) concernant les très nombreux détenus UDI. Bien qu'en majorité ceux-ci s'abstiennent d'injections pendant leur incarcération, une substantielle minorité (16 à 67 %) parvient à persister et, dans ce cas, procède couramment au partage de matériel d'injection (43 à 77 %). Dans une perspective de santé publique, ces faits devraient être davantage pris au sérieux par les autorités¹⁵. Une majorité des communications rend compte d'actions jugées pertinentes et couronnées de succès : ainsi la distribution de trousse de désinfection (eau de Javel), accompagnée d'une information (sur les injections, le tatouage, le « *piercing* ») préparée et suivie avec la coopération de pairs, de membres du personnel pénitentiaire et d'ONG¹⁶.

En Floride, la population pénale à haut risque VIH commence à bénéficier d'une éducation sanitaire préparatoire à la libération, qui fait appel en priorité à la collaboration des pairs,

valence et vraisemblablement l'incidence de l'infection par le VIH restent supérieures à la moyenne nationale²².

L'Office fédéral suisse de santé publique a construit une stratégie non dogmatique de prévention du sida et de la toxicomanie, qui repose sur trois piliers :

- échange d'informations, évaluation des actions, transparence vis-à-vis des médias ;
- recherche sur des points précis (par exemple l'accessibilité des soins en milieu carcéral) et des situations particulières (par exemple les gardes à vue de brève durée) ;
- mise en route et soutien de programmes spécifiques, par exemple :

- distribution d'aiguilles stériles à la prison pour femmes de Hindelbank ;

- prescription médicale d'héroïne à la prison d'Oberschöngrün ;

- programme souple de délivrance de méthadone dans les prisons du canton de Bâle²³.

Le programme de réduction des risques mis en œuvre à la prison d'Hindelbank en faveur des détenues UDI en activité est largement pluridimensionnel. Il comporte, *inter alia*, l'installation de distributeurs automatiques assurant l'obtention d'aiguilles neuves en échange d'aiguilles souillées. Confiée à une instance extérieure, l'évaluation a montré une effective réduction des risques infectieux sans qu'augmente le risque toxicomaniaque. Néanmoins, la prise de risque lors des relations sexuelles n'est pas modifiée. On note d'autre part que le personnel pénitentiaire est (encore ?) divisé sur l'opportunité de mettre des aiguilles en circulation dans une prison²⁴.

Les femmes en prison

Parmi les détenus d'une prison indienne, la prévalence du VIH dans la population féminine est sept fois supérieure à la prévalence dans la population masculine (14,2 contre 2 %) ²⁵.

Le Centre d'immunologie prend en charge les femmes PVIH incarcérées dans la prison d'Etat du Rhode Island. Il assure la continuité des soins à court, moyen et long termes (78 % des patientes s'y font suivre après leur libération) ²⁶.

Rôle des pairs

Les pairs sont souvent appelés à jouer un rôle – parfois de premier plan – dans l'exécution des programmes de prévention. Le programme « PASAN » d'éducation et de soutien aux prisonniers PVIH, actuellement en cours dans l'ensemble du Canada, est animé notamment par des codétenus et des ex-détenus²⁷. On en rapprochera les groupes de soutien de détenus séropositifs entre eux, qui seraient bénéfiques pour la vie institu-

Aucune solution n'est véritablement pertinente et efficace si elle ne procède pas d'une compréhension en profondeur de la culture carcérale.

logique suffisamment approfondie conduit à mieux apprécier l'influence qu'exerce sur l'acceptation des traitements par les PVIH détenus la confiance que ces derniers accordent, respectivement, aux médecins, à leurs codétenus, à la société globale¹².

Une enquête d'opinion auprès d'ex-détenus séropositifs sur leur vécu des examens sérologiques systématiques (obligatoires dans le Rhode Island) révèle que 72 % des intéressés y sont favorables dans la mesure où ces examens s'inscrivent dans un *continuum* de soins et d'assistance¹³.

Des chercheurs canadiens ont entrepris récemment des discussions de groupe et des entretiens avec des détenus pour mesurer leur niveau d'information, mieux connaître leurs pratiques et recueillir leurs opinions sur les moyens (disponibles ou non, autorisés ou interdits) propres à réduire les risques de contamination par le VIH. Il s'en dégage déjà des aperçus plus ou moins prévisibles (par exemple le constat du partage de matériel d'injection souillé), mais il est certain qu'aucune solution n'est véritablement pertinente et efficace si elle ne procède pas d'une compréhension en profondeur de la culture carcérale¹⁴.

Actions de prévention

Des chercheurs universitaires présentent une revue générale des enquêtes britanniques (au nombre de 24, portant sur plus de 7 000

et implique le personnel de surveillance et le personnel sanitaire¹⁷.

Cependant, le ton d'autres communications est moins optimiste. Une étude cofinancée par le CDC d'Atlanta et le ministère de la Justice des Etats-Unis met en lumière la carence du dispositif de prise en charge des délinquants juvéniles quant à la prévention de l'épidémie, alors qu'il s'agit d'une population à très haut risque¹⁸.

Une ONG a observé dans douze prisons brésiliennes des rapports sexuels non protégés entre détenus et avec des visiteurs ; les autorités sanitaires se montrent sceptiques, refusent les préservatifs, et stoppent toute intervention¹⁹.

Des auteurs indiens font part d'une certaine amélioration imputable, en dépit des difficultés, à l'éducation sanitaire²⁰. Mais un de leurs compatriotes s'en tient à la dénonciation vigoureuse de deux obstacles à la mise à disposition de préservatifs : le déni culturel de l'homosexualité et la loi de 1860 qui criminalise la sodomie²¹.

Un rapprochement avec la situation en Zambie s'impose. Les principaux risques de transmission carcérale du VIH y sont la sodomie, le partage des rasoirs, le tatouage. L'aide a été apportée sous de multiples formes (y compris la formation et l'encadrement de 53 pairs éducateurs), à l'exception toutefois de la distribution de préservatifs, car elle reste illégale ; c'est pourquoi en prison la pré-

tionnelle tout entière²⁸.

Au projet pilote du canton de St. Gall collaborent notamment des détenus UDI ; ce programme comporte des discussions sur le VIH et le « safer sex », ainsi que la distribution de trousses de prévention²⁹. Dans le même ordre d'idées, on signalera également le programme du Nouveau Brunswick³⁰.

La participation de bénévoles séropositives, dont certaines avaient été antérieurement incarcérées, a nettement accru la confiance accordée par les détenues au service médical spécialisé³¹.

L'ensemble des communications présentées à Vancouver sur le thème frappe par le contraste entre une lente progression de la connaissance scientifique et un généreux activisme, contraste qu'un petit nombre d'équipes s'efforce de gérer. La prison est montrée comme une sorte d'abcès permanent, comme à la fois close sur sa pathologie VIH et en intercommunication avec la société qui la produit. Le statut du VIH y est ambigu : on perçoit à travers les récits que, dans la plupart des établissements, on ne peut en parler librement, surtout dès lors que les personnes sont en cause, et aussi parce qu'il est perçu à travers le filtre de tenaces représentations sociales ; mais la prison est aussi

La prison est montrée comme une sorte d'abcès permanent, à la fois close sur la pathologie VIH et en intercommunication avec la société qui la produit.

un lieu de promiscuité où la discrétion reste un mot creux. Parmi les conséquences, on citera l'insatisfaction que suscitent trop de travaux épidémiologiques ; toutefois, le rassemblement des données fournies par les auteurs, qui ont su en outre tirer parti de progrès techniques (les prélèvements biologiques non agressifs, un anonymat fiable), aura permis de donner à Vancouver un contenu concret à la notion de prévalence et même à celle d'incidence de l'infection en milieu carcéral.

Du débat rationnel à l'affrontement idéologique

Les communications relatives à la prévention et aux interventions en prison manifestent un malaise du même ordre. Tantôt discret, ou transparaissant dans la discordance entre un titre et un texte, tantôt clairement énoncé, et à maintes reprises éclatant

dans les échanges oraux, un objectif pragmatique est visé ; cela peut avoir l'allure d'une plaidoirie pour stimuler la fourniture de préservatifs ou d'aiguilles – on nous a bien montré à Vancouver qu'il ne s'agit pas d'un débat rationnel, mais d'un affrontement idéologique. On a pu le vérifier dans les stands de l'exposition, et aussi dans les réactions de la salle lors de certains exposés.

L'ensemble des communications a accordé une attention particulière aux problèmes des femmes détenues. Enfin, bien qu'encore peu répandu géographiquement, le développement du rôle assigné aux pairs a été très sensible. Le personnel pénitentiaire n'a pas été oublié³². Ces inflexions d'intérêt sont certainement sincères ; certains participants, cependant, se sont demandé s'il n'y avait pas là un effet de mode, une ombre de « politique correct ».

1. M. Rotily et al., « HIV testing, prevalence and risk behaviors among prisoners incarcerated in south-eastern France », TuC 2632.
2. F. L. Altice et al., « Determinants of HIV seroprevalence and seroincidence of new entrants to a women's prison », TuC 2653.
3. J. L. Austin et al., « Comparison of baseline characteristics of incarcerated and non-incarcerated HIV positive patients, treated at the clinical immunology clinic in Kingston, Ontario, Canada », TuC 2625.
4. V. Soriano et al., « Spreading of HTLV-II among IDUs in Spain: evidence for prisons acting as shooting galleries », MoC 1677.
5. J. J. Portu et al., « Tuberculosis, prisons and rich countries: to redefine the unacceptable », WeD 3662.
6. K. A. Dolan et al., « A network of HIV infection among Australian inmates », WeD 3655.
7. J. A. Bird et al., « HIV surveillance with linked risk factors of Scottish prison inmates », MoC 1539.
8. D. L. Yirrel et al., « Molecular investigation confirming an outbreak of HIV in a Scottish prison », MoC 1532.
9. J. McMnamim et al., « A unique cohort of IDU infected with an identical viral strain of HIV: marked variation in clinical progression », TuC 431.
10. H. J. A. Van Haastrecht et al., « Low levels of HIV risk behaviour among injecting drug users during and following imprisonment in the Netherlands », TuC 2549.
11. M. L. Aguirre et al., « Evaluation of an AIDS KABP study amongst male prisoners at

- a corectional institution in Abidjan, Côte-d'Ivoire (a pilot study) », ThC 4649.
12. F. Mostashari et al., « "Trust" and HIV medication use among HIV+ inmates in Connecticut », ThD 5189.
13. B. Ramratnam et al., « Former prisoners' view on mandatory HIV testing during incarceration », WeD 3665.
14. L. Calzavara et al., « Inmates' views on harm reduction tools in Canadian prisons », MoD 1845.
15. P. L. Turnbull et al., « A public health approach is needed to prevent the spread of HIV-infection among imprisoned IDUs », WeD 3658.
16. T. L. Nichol, « Bleach kit distribution pilot project in a Canadian federal institution », WeD 356.
17. S. Schoenfish et al., « Meeting the HIV/AIDS prevention needs of high risk incarcerated populations across Florida's correctional continuum », TuC 2664.
18. T. M. Hammet et al., « Prevention in prison and juvenile facilities: a missed "public health opportunity" », WeD 351.
19. S. Oliveira et al., « Sex of the angels: sexual transmission of HIV in Brazilian jails », WeD 3814.
20. R. Elango et al., « HIV/AIDS intervention at Bangalore central prison medico-legal impediments for effective intervention », WeD 3660.
21. J. Sherry, « MSM and code of condom: extend community response and activism », WeD 3661.
22. O. O. Simooya et al., « "In but free". An HIV/AIDS intervention in an African prison »,

- WeD 355.
23. M. L. Buechi et al., « AIDS and drug prevention in the Swiss prison system: a national overall strategy », WeD 353.
24. P. D. Zeegers, « AIDS prevention programme including needle distribution for female prisoners: the Hindelbank pilot project », MoD 362.
25. A. Uma et al., « Prevalence and patterns of HIV in India », PubB 1042.
26. J. Gormley et al., « Can continuity of care be maintained when women with HIV are incarcerated? », TuD 2762.
27. R. Lines et al., « A peer driven AIDS outreach education and support program targeting prisoners », WeD 350.
28. W. M. Iler, « Peer support system for inmates living with HIV in a provincial prison in B.C. », WeD 3656.
29. S. M. Seydel et al., « Sexual prevention among former and active injecting drug users (IDUs). A pilot project involving target-group mediators », WeC 3550.
30. C. Ploem et al., « Pilot inmate AIDS peer education project », WeD 354.
31. B. T. Morris et al., « Expansion of the peer counselor concept: bringing HIV services to incarcerated populations », ThB 4122.
32. H. R. A. Mattos et al., « "Multiplying information" agents on sexual diseases/AIDS in Rio de Janeiro penal system », PubD 1453.
- S. Cox et al., « The keepers and the kept accepting HIV », ThC 4636.
- E. A. Gaynes, « Prison changes everything: a criminal justice agency serving prisoners living with AIDS/HIV », WeD 3664.

Controverse sur les tests de dépistage à domicile

A la fin des années 1980, le débat concernant la mise sur le marché américain de tests de dépistage du VIH à domicile s'était rapidement clos avec l'avis défavorable émis par les CDC. Ce débat s'est réouvert à Vancouver après le feu vert donné par la Food and Drug Administration (FDA) à trois kits de dépistage à domicile.

Il faut immédiatement différencier ces kits des tests encore disponibles seulement au marché noir, qui permettent de disposer du résultat instantanément, de la même manière qu'un test de grossesse. On peut toutefois présager que l'on se dirigera probablement très vite vers un test donnant un résultat instantané; les dernières validations sont en cours, au dire des représentants des industries pharmaceutiques présents sur les stands de la conférence, et au vu de plusieurs publications sur la question. Quant aux produits d'ores et déjà disponibles dans les rayons des pharmacies et des grandes surfaces de plusieurs États américains, on décrira, à titre d'exemple, celui proposé par une filiale de Johnson & Johnson. Il consiste en une petite mallette cartonnée contenant un guide de *pré-counseling* rédigé par l'ex-« US Surgeon General », C. Everett Koop, et deux lancettes permettant de recueillir trois gouttes de sang sur un buvard. Ce dernier peut alors être adressé au moyen d'une enveloppe pré-affranchie directement au laboratoire central, qui réalise un test Elisa; si le test est positif, l'échantillon est testé une deuxième fois par deux Elisa. Si l'un d'eux est positif, le résultat est confirmé par un Western Blot ou un test d'immunofluorescence. Les résultats peuvent être obtenus par téléphone dans les jours qui suivent, auprès d'une personne spécialement formée au *post-counseling*. Le prélèvement est anonyme: seul un coupon détachable sur lequel

figure une série de 14 chiffres et le numéro de téléphone du standard permet à la personne de connaître son résultat.

Les arguments présentés ici pour justifier ou non le développement du dépistage à domicile se rapportent au contexte de l'épidémie dans un pays à économie développée, et plus spécifiquement dans celui de la politique de santé américaine. Ils ont été développés lors d'un débat opposant Doris Schopper (MSF, Suisse, opposant) à Ralf Frerichs (UCLA, États-Unis, partisan) et Michael Merson (Yale University School of Medicine, États-Unis, modérateur), et au cours d'un symposium satellite. Les éléments du débat sont différents pour ce qui concerne les PVD (voir encadré ci-contre).

Les centres de dépistage sur la sellette

En premier lieu, le test à domicile se justifierait par la possibilité d'étendre le dépistage à un plus grand nombre de personnes, un dépistage plus précoce permettant aux individus de se protéger ou de protéger leur entourage. L'intérêt d'un dépistage précoce découle des progrès thérapeutiques, en particulier les nouveaux protocoles antirétroviraux, les antiprotéases, la prévention des infections opportunistes. Les arguments « pour » reposent sur les faiblesses de la politique de dépistage américaine. La majeure partie des personnes considérées comme à haut risque ne seraient pas dépistées¹. Environ 51 % des sujets infectés sont testés durant l'année qui précède le passage en sida avéré²; de nombreuses femmes sont dépistées au moment de la naissance d'un enfant séropositif³. Certaines personnes renoncent à un test de dépistage de crainte d'être stigmatisées, notamment dans les petites villes. L'argumentation repose également sur la médiocre qualité de l'annonce des résultats: 17 % des personnes se soumettant à un

Michel Rotily
(ORS-PACA, Inserm U 379)

dépistage reçoivent leurs résultats par téléphone, 16 % par courrier, 55 % déclarent ne pas avoir bénéficié de *pré-counseling*, 69 % déclarent ne pas avoir bénéficié de *post-counseling*⁴. Dix-huit pour cent des personnes infectées ne viennent pas chercher leurs résultats; cependant, on ne dispose aujourd'hui d'aucun élément permettant de penser que cette proportion diminuerait avec l'utilisation d'un dépistage à domicile. Cette expérience doit faire réfléchir sur les stratégies de dépistage en cours dans notre pays, par exemple l'insuffisance du *counseling* dans le cadre du dépistage prénatal⁵, la réalisation de tests sans consentement, notamment auprès des toxicomanes⁶, et doit engager à mieux évaluer notre dispositif.

Un autre type d'argument est la proportion importante de la population qui se déclare favorable au développement du dépistage à domicile: 52 % des personnes se considérant comme à haut risque de contamination se déclarent intéressées par le test de dépistage à domicile, contre 24 % chez les personnes se déclarant à très faible risque⁷. En outre, les personnes les plus démunies, ayant un faible niveau d'études, ainsi que les plus jeunes, semblent les plus intéressées par ce test. Il faut toutefois souligner que le questionnaire ayant permis d'évaluer l'intérêt de la population ne mentionnait pas le prix du test: 40 \$ US, soit environ 200 F. Ainsi, les partisans du test à domicile mettent en avant l'intérêt de cette stratégie pour les populations démunies alors même que le prix de ces tests – apparemment non remboursés par les assurances – pourrait se révéler rédhibitoire pour de nombreuses personnes. Ils soulignent également le coût prohibitif des centres de dépistage, qui mobiliseraient des sommes trop importantes en regard de leur faible efficacité, sommes qui pourraient être allouées à des activités plus rentables, notamment pour les traitements. Toutefois, l'impact de l'activité des centres de dépistage et de *counseling* est mal évalué et, apparemment, les partisans du test à domicile ne semblent pas tenir compte des bénéfices marginaux de cette activité (contact avec

Les partisans du test à domicile considèrent en fait un test négatif, dont le coût est évalué dans un centre à environ 50 \$ US, comme une perte pure et simple.

Questions préalables

Le test de dépistage à domicile, qui consiste actuellement en une collecte de sang par soi-même et l'envoi à un centre pour test (« home collection »), ne concerne pour l'instant que les Etats-Unis, où la réglementation et les autorisations se mettent en place au milieu de discussions animées. Le débat contradictoire organisé à Vancouver ne portait pas spécifiquement sur la situation américaine, ni sur ce seul type de dépistage. Il avait le mérite de poser les questions d'une façon plus générale pour leur prise en considération dans le cadre des technologies à venir (en particulier le test par soi-même instantané, « home self-test ») et pour d'autres pays, notamment ceux en voie de développement. Si certains arguments s'appliquent au contexte actuel des Etats-Unis, il en est tout autrement dans d'autres environnements, où bon nombre de questions posées ne trouvent pas aujourd'hui de réponses satisfaisantes. Dans cette perspective, le plus significatif est sans doute de rappeler les dix questions essentielles à poser avant l'introduction massive de ces tests à domicile, questions énoncées par Doris Schopper lors du débat :

- Quelle est la précision intrinsèque des tests (home collection et home self-test) actuellement disponibles ?
- Quelle est leur fiabilité s'ils sont utilisés par des personnes ignorantes, en considérant notamment les délais du test après un comportement à risque ?
- Quelle est la probabilité que des personnes s'identifiant elles-mêmes comme séropositives à l'aide d'un home test ne recherchent pas un test de confirmation, et quelles seraient les conséquences d'un tel comportement ?
- Quel est le rapport coût-efficacité des home collection et home test comparé au test fait dans un cadre médical ?
- Quelles sont la demande et l'acceptabilité de ces tests dans

différents environnements socioculturels ?

- Quels sont les besoins exprimés et les peurs des utilisateurs potentiels ?
- Quelle est l'importance de fournir un conseil avant et après le test ? Cela dépend-il du fait que le résultat soit positif ou négatif ?
- Comment le conseil après test peut-il être fourni dans des endroits et milieux défavorisés, en s'assurant également d'une qualité suffisante ?
- Que feront les individus après qu'ils aient reçu le résultat de leur test chez eux ?
- Quel est le potentiel d'abus d'utilisation dans différentes situations et comment cela peut-il être prévenu ?

Ces questions concernent les deux formes de test (home collection et home self-test) ; mais elles nécessitent d'être examinées séparément, et selon les contextes spécifiques. En effet, des conditions externes (sociales, économiques, légales et d'infrastructures) peuvent rendre la même technologie bénéfique ou dangereuse.

Il est clair que la pression des lobbies et, probablement, celle de l'opinion « libéraliste » vont favoriser la mise à disposition rapide de ces nouvelles technologies à travers le monde, et qu'elles seront utilisées massivement avec peu de contrôle. Il est clair aussi que toutes les réponses précises et satisfaisantes n'existent pas encore aux questions posées plus haut. Il est clair enfin que l'on va se trouver confronté à des approches totalement nouvelles de l'annonce et du vécu de la séropositivité, du déni et de la stigmatisation, que des abus d'usage des diagnostics vont s'opérer, et que l'on n'est pas vraiment préparé à ces nouveaux changements dans un domaine aussi délicat que le sida.

Benoît Ferry

un service de soins ou une assistante sociale, prévention et traitement d'autres maladies, notamment les maladies sexuellement transmissibles, etc.). Les partisans du test à domicile considèrent en fait un test négatif, dont le coût est évalué dans un centre à environ 50 \$ US, comme une perte pure et simple. En fait, un effet pervers de la diffusion à grande échelle des tests à domicile pourrait être la diminution corrélative des ressources allouées aux centres de dépistage et de *counseling*, écartant ainsi plus encore les plus démunis de l'accès à la prévention et aux soins.

Un autre aspect soulevé est l'anonymat du test. Il faut savoir que dans 25 Etats des Etats-Unis, les cas d'infection par le VIH doivent être nominativement rapportés aux autorités. Il apparaît ainsi que le dépistage à domicile anonyme est d'emblée en contradiction avec les législations de nombreux Etats. En pratique, l'anonymat est « assuré » par un coupon sur lequel ne figure aucune identification nominative, mais seulement un numéro d'anonymat apposé à côté du numéro de téléphone. Dans des situations difficiles (pro-

blèmes familiaux, personnes hébergées, etc.), il apparaît donc assez facile pour un proche trouvant le coupon de connaître le résultat du test. En outre, la disponibilité d'un tel type de test peut encourager des postes frontières, des assurances, des employeurs, des proches, à exercer des pressions pour connaître le statut sérologique d'une personne.

Incertitude sur la fiabilité

Un grave problème posé par le dépistage à domicile se rapporte au *counseling*. La stratégie choisie dans la majorité des pays consiste à faire précéder le test d'une consultation permettant à la personne de bien comprendre l'implication d'un résultat – positif ou négatif. Au cours d'un atelier satellite de la conférence, Margaret Chesney (CAPS, San Francisco) a souligné l'importance du *pré-counseling*, dont l'absence accompagne de conséquences plus néfastes encore l'annonce d'une séropositivité. On dispose seulement d'une première évaluation, plutôt positive, sur un échantillon restreint de cas de l'annonce et du *post-counseling* téléphoniques⁸. Quels seront les effets de ces an-

nonces, notamment chez des personnes souffrant de troubles mentaux, vivant des difficultés d'ordres familial et/ou social ? Comment pourra être évalué par téléphone l'environnement affectif de la personne ? Certains arguent de l'expérience positive des assistances téléphoniques, mettant en avant pour certaines personnes les avantages d'un contact anonyme et dépersonnalisé. Mais n'est-il pas différent d'appeler une assistance téléphonique et de se placer dans une situation d'annonce de diagnostic grave par téléphone ?

Un autre point concerne l'accès des mineurs aux tests. Les partisans du test sont peu favorables à une restriction, mais on peut se demander comment réagiront des mineurs apprenant par téléphone un diagnostic grave – et comment on pourrait les empêcher d'accéder aux tests.

Ralf Frerichs rapproche le test de dépistage à domicile du VIH de l'autopalpation mammaire ou des kits de surveillance de la cholestérolémie. Cet argument paraît douteux, tant les diagnostics ne sont pas du même ordre.

Un autre argument en faveur du dépistage à domicile est la couverture du territoire par les centres de *counselling* et de dépistage, très faible dans certaines régions, faisant ainsi du dépistage à domicile un outil « égalitaire » pour la population qui n'a pas la chance d'avoir un centre à proximité et/ou qui craindrait d'être stigmatisée. On peut aussi invoquer l'utilité des tests à domicile dans certaines circonstances, en particulier pour les partenaires des séropositifs, les prostituées, etc.

En revanche, un argument fort en défaveur de la généralisation des tests à domicile, énoncé par Doris Schopper, est leur défaut

de fiabilité. En effet, étant donné la séroprévalence dans la population générale, même avec une spécificité relativement bonne, le nombre de faux positifs pourrait se révéler très élevé, avec toutes les conséquences psychologiques et économiques (répétition des tests) qui en découleraient. Cet élément n'est pas soutenu par une étude présentée à Vancouver par le CDC d'Atlanta, qui relève une sensibilité et une spécificité d'un test à domicile de 100 % ; cette étude portait sur 1 255 sujets dont 166 (13 %) étaient séropositifs⁹. Enfin, Doris Schopper met en garde contre le risque de voir le test à domicile devenir une stratégie de dépistage *per se*,

au détriment des stratégies de réduction des risques.

Le débat autour du test de dépistage du VIH à domicile augure de celui qui prendra place autour d'autres tests de dépistage (hépatites virales, cancers, maladies génétiques...). Il est donc indispensable de s'interroger sur l'efficacité des stratégies actuelles de dépistage et de prévention de l'infection par le VIH, et surtout de mieux évaluer l'intérêt et les conséquences positives et négatives du test de dépistage à domicile, avant d'être pris de vitesse par les politiques commerciales des laboratoires privés, qui visent là une source substantielle de revenus. ■

1. Anderson et al., « HIV antibody testing and posttest counselling in the USA: data from the 1989 National Health Interview Survey », *Am. J. Public Health*, 1992, vol. 82, p. 1533-1535.

2. P. M. Wortley et al., « HIV testing patterns: where, why and when persons with AIDS tested for HIV », *AIDS*, 1995, vol. 9, p. 487-492.

3. C. B. Wofsy, « Intravenous drug abuse and women's medical issues », in B. K. Silverman, A. Waddell, eds., « Report of the Surgeon

General's Workshop on children and their families », D.C. Department of Health and Human Services, 1987, p. 32-34.

4. NCHS, « AIDS knowledge and attitudes for 1992 », National Health Interview Survey, Advance data from vital and health statistics, n° 243, Public Health Service, 1994, Hyattsville, Maryland (DHHS publication n° (PHS) 94-1250).

5. Y. Obadia et al., « HIV testing, knowledge, attitudes, beliefs and practices (KABP) among ethnic minorities: the case of pregnant women

of African origin », *ThC* 4594.

6. Cavailer et al., « HIV testing behavior and beliefs of physicians treating HIV+ injected drug users in Southern France », *MoC* 215.

7. K. A. Philips et al., « Potential use of home testing », *N. England. J. Med.*, 1995, vol. 332, p. 1308-1310.

8. A. P. Frank et al., « Home HIV testing and counselling: an application of telemedicine », *MoB* 1183.

9. A. P. Frank et al., *op. cit.*

Quantifier la qualité de vie ?

Le concept de qualité de vie n'est certes pas nouveau, puisqu'il est l'objet, depuis plusieurs années, de nombreuses recherches et études dans le champ des sciences sociales et humaines liées à l'infection par le VIH. Son utilisation comme mot clé dans les abstracts de la conférence donne toutefois une première indication de la difficulté de sa définition précise, si l'on en juge par l'éclectisme et la diversité des communications qui s'y trouvent référencées.

En reprenant les *abstracts* des précédentes conférences, on note une évolution dans la place qui lui est accordée. Si, à Berlin, quelques communications sur le sujet étaient programmées dans des sessions qui ne lui étaient pas consacrées, à Yokohama, une session, d'allure un peu fourre-tout, s'intitulait « *Quality of life for people living with HIV/AIDS* », couvrant des domaines variés, allant des soins palliatifs à domicile aux aspects nutritionnels en passant par la santé mentale.

A Vancouver, les choses se sont précisées, en particulier au cours d'une session intitulée « *Quality of life* »¹, mais aussi lors d'autres communications de clinique et de thérapeutique ne portant pas sur le sujet, et dans quelques posters. Il s'agit, bien souvent, de démontrer que, puisque les patients vont vivre plus longtemps grâce aux nouveaux traitements, dont on sait avec quelle hystérie médiatique ils ont été présentés, ils vont forcément vivre mieux, corrélativement à l'amélioration des paramètres biologiques. Quelques communications, néanmoins, laissent poindre une ébauche de remise en question des approches purement quantitatives des recherches sur ce sujet.

Ainsi, une étude² met l'accent sur le rôle des facteurs culturels et personnels avec une méthodologie qui s'appuie sur le recueil des biographies des patients. L'analyse des données, avec une approche anthropologique, identifie les thèmes psychoculturels récurrents, communs et saillants. Les modes de vie adoptés après le diagnostic d'infection par le VIH, ainsi que d'autres aspects de l'histoire individuelle, furent aussi pris en

Patrick Stoessel
(Association Didier-Seux*)

compte comme référence explicite et implicite à la perception subjective de la qualité de vie. Quatre thèmes principaux sont repérés : surmonter les obstacles et supporter les épreuves ; aider et soigner les autres et réciproquement ; apprécier la vie ; maintenir une vie quotidienne éteale et sans événement.

Un concept dynamique

Le fait marquant de cette étude, menée par le département de psychiatrie et de médecine comportementale de l'université de Milwaukee (Wisconsin), est son esprit qui prend en compte la subjectivité, les repères culturels et l'histoire des patients, ce qui tranche avec l'approche systématiquement comportementaliste et quantifiante de la recherche psychiatrique américaine autour de l'infection par le VIH.

Un poster³ présentait une étude multicentrique (New York, San Francisco, Miami) portant sur 47 patients, répartis en cinq groupes,

et 18 soignants (médecins et non médecins), répartis en cinq groupes également. La méthodologie, bien qu'utilisant, plus classiquement, des questionnaires (MOS/HIV30), et plus centrée sur les aspects médicaux – à l'exclusion des facteurs psychologiques –, comprend là aussi le recueil d'entretiens spontanés.

Dans les conclusions, on note que pour les personnes vivant avec le VIH/sida (PVA), le contexte culturel, le mode de vie, l'ensemble des attentes et le tissu de liens sociaux établis avant l'infection par le VIH sont primordiaux dans leur définition de la qualité de vie. Pour la plupart des PVA, la qualité de vie est liée au maintien de leur santé et du sentiment de se sentir productifs, et à l'autonomie de leur vie. La qualité de vie est un concept dynamique : les inquiétudes évoluent de la peur de la dégradation liée aux maladies et à la démence au souci de garder assez d'énergie pour continuer à travailler et à poursuivre les activités du quotidien. Enfin, la santé physique et émotionnelle peut s'améliorer après la découverte de la séropositivité pour plusieurs raisons, incluant la gestion de la maladie, une plus grande conscience de soi et la redéfinition des buts de la vie.

On peut regretter que cette étude soit avant tout sociologique et ne prenne pas en compte la dimension psychologique de la qualité de vie. Bien que le travail conserve une présentation classiquement et globalement quantitative, la question de la subjectivité, certes esquivée, est toutefois implicitement présente, comme tendraient à le suggérer les quelques citations illustratives, *in extenso*, d'entretiens de patients.

Implicitement, la rhétorique de présentation d'un thème où se rencontrent le qualitatif et le quantitatif, c'est-à-dire, pourrait-on dire, le subjectif et l'objectif, semble timidement évoluer, sans que l'on puisse mesurer si les auteurs ont poussé assez loin la réflexion sur cette problématique.

La relation dialectique qualité de vie-compliance

L'équipe dirigée par Lamping⁴, qui a contribué à l'élaboration de questionnaires comme outils de mesure de la qualité de vie⁵, présente une étude centrée sur les femmes : « *Health-related quality of life in HIV+ women.* » Les auteurs, rappelant leurs travaux antérieurs sur la qualité de vie, exposent d'abord les raisons d'une étude centrée sur les femmes : l'argumentation, politiquement correcte, s'appuie essentiellement sur le constat du rejet, de la discrimination et de la déchéance sociale dont sont victimes les femmes séropositives, en nombre croissant.

L'absence à ce jour d'études sur la qualité de vie des femmes serait un fait de discrimination. Les objectifs sont de valider les outils de mesure de « *health-related quality of life (HRQL)* » en comparant un échantillon de femmes séropositives avec des femmes de la population générale, d'une part, et des patients atteints d'autres maladies chroniques, d'autre part. Il s'agit aussi d'identifier les facteurs liés à HRQL et les sous-groupes de femmes à risque de médiocre HRQL. La méthodologie associe des méthodes quantitatives et qualitatives. Seuls les résultats quantitatifs sont présentés, d'autres publications étant à paraître. Les limites de l'étude sont heureusement discutées : échantillon constitué du tout-venant d'un service hospitalier, et donc excluant les femmes qui n'ont pas accès au système de soins, limites de la fiabilité et de la validité de l'auto-évaluation des données cliniques, problème de la transculturalité des questionnaires standardisés, utilisés chez des femmes africaines. Les autres études présentées apparaissent

« Une fois par mois, pendant une journée, je ne prononce pas le mot "sida", je n'y pense pas, je n'observe aucun soin et suspends mon traitement. »

orientées vers ce qui a caractérisé par ailleurs la conférence, à savoir l'avènement des nouveaux antirétroviraux et de leur utilisation en multithérapie. Dans plusieurs études, les auteurs paraissent soucieux que l'état clinique des patients soit aligné sur l'évolution des paramètres biologiques, mesurés en termes de charge virale et de taux de CD4. C'est le cas, en particulier, de Smith⁶, qui présentait un travail visant à démontrer l'efficacité et la sensibilité d'un questionnaire (MQOL-HIV) dans la mesure des changements de la qualité de vie. Il conclut : « *Les résultats montrent la capacité de l'index MQOL-HIV à détecter les changements aussi bien de la qualité de vie que de la sévérité des symptômes chez les hommes séropositifs. L'évolution des paramètres sanguins dans le temps se révèle ne pas être un bon marqueur des différences de qualité de vie.* » Eriksson⁷, quant à lui, conclut : « *Dans ce groupe de 73 séropositifs relativement asymptomatiques, le VIH est associé à un impact négatif sur la HRQL, mesurée avec cet instrument, en comparaison avec un groupe de Suédois (...), nous trouvons une faible corrélation positive entre l'appréciation de l'état physique et le taux de CD4, mais pas avec l'état émotionnel.* »

Comme l'a exposé Margaret Fischl (University of Miami School of Medicine) en session

plénière, des incertitudes demeurent à propos des nouvelles stratégies thérapeutiques ; parmi elles, l'acceptabilité du traitement et son impact sur la compliance, qui, si elle est insuffisante, risque d'induire des résistances. L'acceptabilité des nouvelles thérapies apparaît donc comme un critère à intégrer dans l'étude de la qualité de vie. A l'inverse, le maintien d'une « bonne » qualité de vie devient une nécessité, comme facteur favorisant une compliance utile à l'efficacité du traitement à long terme. Comme l'écrivent Leplège et Rude⁸, le point de vue reste encore trop souvent iatrocémique : « *La qualité de vie des patients est affectée par les conséquences de différentes interventions qu'ils subissent, sans que ces effets ne soient calculés d'une façon formelle. En évaluant l'efficacité des différentes interventions (...) proposées pour lutter contre l'infection à VIH, il est important de tenir compte de tous leurs effets. [Elles ont] un impact positif ou négatif sur la qualité de vie [des sujets]. L'évaluation de la répercussion de ces inter-*

ventions sur la qualité de vie est par conséquent (...) un impératif éthique de la recherche thérapeutique. (...) Il ne faudrait pas que l'adoption hâtive par les cliniciens d'instruments de référence inappropriés empêche tout progrès de la nécessaire mesure de la qualité de vie des personnes infectées par le VIH. »

Trois « experts-témoins »

En marge des études scientifiques, une session de la série « *Meet the experts* » (sessions de rencontres-débats avec les experts-spécialistes), intitulée « *Vivre plus longtemps et en meilleure santé avec le VIH* »⁹, présentait trois « experts », en fait des personnes séropositives venues témoigner et exposer leur vécu de la séropositivité. Cheryl Brown, une infirmière de Vancouver, a expliqué que le sida est une maladie de pertes et que pour y faire face, il était important pour elle de s'investir dans l'activisme et de vivre « positivement ». « *Le pouvoir provient de la connaissance et de la possibilité de choisir* », dit-elle, mais le choix peut aussi être un dilemme : lorsque l'on fait le choix de s'investir dans la lutte contre le sida, on n'a pas toujours l'énergie nécessaire pour le faire. « *Pour moi, il est important de délimiter des aires libres du sida, dans l'espace et dans le temps. Le sida s'est infiltré jusqu'aux moindres recoins*

de ma maison ; alors j'ai décidé de délimiter un espace de ma maison libre du sida : ma chambre. Pour une de mes amies, c'est les toilettes ! Quand je suis dans ma chambre, il n'y a pas le sida. Une fois par mois, pendant une journée, je ne prononce pas le mot « sida », je n'y pense pas, je n'observe aucun soin et suspends mon traitement. Certains disent que c'est du déni. J'ai aussi des amis libres du sida, qui ne sont pas au courant ; c'est avec eux que je passe ma journée mensuelle sans sida. Avec les amis, je veux éviter les compassions agaçantes du genre : « Tu dois être fatiguée, assieds-toi. » J'essaie aussi d'avoir une attitude mentale positive, ce qui peut parfois passer par le déni. L'humour est aussi très important pour moi : j'aime rire de moi-même et des autres. » Elle explique ensuite le rôle essentiel du soutien familial, pour faire face, et la nécessité d'un soutien pour l'entourage lui-même, qui est parfois aux prises avec un sentiment de culpabilité de ne pas bien aider.

Winston Zulu, de Zambie, raconte son étonnement un peu culpabilisé d'être encore là, alors que tant de gens « bien » sont morts.

Winston Zulu, de Zambie, s'étonne quant à lui d'être qualifié d'« expert » dans la session. Il raconte son étonnement un peu culpabilisé d'être encore là, alors que tant de gens « bien » sont morts. « Je ne veux pas dramatiser à propos de notre pauvreté africaine, mais pour moi les choses n'ont rien à voir avec les combinaisons de nouveaux traitements. Cheryl m'a montré des gélules d'AZT et de 3TC : je n'en avais jamais vu auparavant. Je me sens coupable d'être en vie et je me demande bien pourquoi je le suis encore. A cela je vois quatre raisons, dont deux ne dépendent pas de ma volonté : mon immunité, dont j'ai hérité, qui est très bonne et qui me permet de continuer ; j'ai eu très peu d'infections jusqu'à présent. Peut-être suis-je un non-progresseur à long terme ? Je trouve cette expression étrange : on progresse de toute façon vers la mort. Ensuite, je vous trom-

perai peut-être si je vous dis que j'ai « choisi » une souche de virus moins virulente. Les autres facteurs relèvent de mon mode de vie. Il y a certaines choses que l'on peut faire : la nutrition est importante ; je mange du porridge, des légumes, de la viande quand c'est possible. En Afrique, la question de l'hygiène est essentielle ; pour moi, cela devenait obsessionnel, avec l'habitude de me laver les mains tout le temps. En Afrique, le counselling est très directif ; on m'a dit : « N'ayez plus de relations sexuelles. » Je n'ai pas suivi ce conseil ; je suis même très actif dans ce domaine ! Mais j'utilise des préservatifs. Mon attitude est la suivante : je ne pense pas que le sida va me tuer aujourd'hui ; peut-être demain, mais pas aujourd'hui. Même quand je tombe malade, je me mets en colère, j'évite de penser à l'année prochaine ; j'ai vu tant d'amis mourir rapidement et de manière inattendue, et je ne comprends toujours pas pourquoi certains meurent et d'autres pas. Je ne sais pas

pourquoi je suis encore en vie : la merde, ça arrive ; on peut courir, pas se cacher. Ça arrivera un jour, certainement pas aujourd'hui. »

Eric Sawyer, vice-président d'Act Up-New York, explique que ce qui l'a aidé à vivre plus longtemps, c'est le militantisme du sida. « Je suis reconnaissant aux firmes pharmaceutiques de me permettre de vivre (à 40 000 US\$ par an). Ce qui m'aide, ce sont les réseaux de soutien, l'acceptation de moi-même, de mon orientation sexuelle et sa révélation. S'aimer soi-même permet d'aimer les autres. J'ai de fortes convictions ; je suis trop méchant pour mourir. En 1986, lorsque mon ami est mort, j'ai réévalué mon système de valeurs. Maintenant, j'apporte ma contribution à ma communauté, en fournissant des services de soins, en favorisant l'accès aux soins, en contribuant au chan-

gement des mentalités. J'ai eu besoin de passer de l'idéologie du capitalisme à autre chose. Ma propre qualité de vie passe par le fait de prendre soin de moi, de bien dormir, de bien manger, d'avoir un bon médecin, de ne pas hésiter à en changer s'il y a un problème, etc. Militer me permet d'exprimer ma colère. Je pense que c'est important d'exprimer ses émotions et sa révolte. »

Deux systèmes de représentation

La juxtaposition des discours bruts de trois témoignages personnels et subjectifs, en dehors de toute recherche, de toute méthodologie, contraste évidemment avec le contenu des sessions scientifiques. Ces discours ont-ils leur place dans le cadre de la conférence ? Quelle contribution apportent-ils ? La question de la qualité de vie y est clairement abordée, avec la dimension transculturelle. Apparaît clairement ici la nécessité de tenir compte du contexte culturel, des réseaux de liens sociaux et amicaux et des systèmes de valeurs propres à chacun qu'évoquent Bloom¹⁰ et Cohen¹¹. Pour conclure, citons la réflexion épistémologique de Leplège¹² : « La réduction quantitative conduirait à des nombres, quand la réduction qualitative conduirait à des concepts et donc à des mots (les modalités verbales). Ces deux approches diffèrent, comme diffèrent l'un de l'autre, d'une part, le langage mathématique et ses opérations, et, d'autre part, le langage ordinaire et son analyse. Bref, il s'agit de deux systèmes de représentation. Il n'est donc pas impossible de réinterpréter en termes quantitatifs des attributs initialement pensés en termes qualitatifs. »

* Cet article est publié conjointement dans le bulletin de l'Association Didier-Seux, 6, rue de l'Abbé-Grégoire, 75006 Paris. Tél. : 01 45 49 26 78 • Fax : 01 45 48 07 77

1. Session n° 250, abstracts TuB 540 à 543. Lenderking, R. William et al., « Effects of combination therapy with saquinavir, zidovudine and zalcitabine on quality of life », TuB 542, vol. 1, p. 239.
- Hooker, Malcom et al., « Changes in quality of life indices by treatment group for delta trial participants beginning HIV therapy », TuB 543, vol. 1, p. 239.
2. F. R. Bloom et al., « Quality of life of gay men living in the spectrum: integrating illness experience with the life story », TuB 541, vol. 1, p. 239.

3. M. Cohen et al., « The meanings of quality of life among health care providers and people living with HIV/AIDS and their relationship to treatment », MoD 1881, vol. 1, p. 202.
4. D. L. Lamping et al., « Health-related quality of life in HIV+ women », WeD 371, vol. 2, p. 49-50.
5. A. Leplège, N. Rude, « Quelle évaluation de la qualité de vie ? », Transcriptase, n° 32, janvier 1995.
- A. Leplège, « Mesurer la qualité de vie du point de vue des patients », L'enseignement

- philosophique, mars-avril 1996, vol. 46, n° 4, p. 23-36.
6. K. W. Smith et al., « Responsiveness of the MQOL-HIV to quality of life changes in a cohort of HIV+ men », TuB 540, vol. 1, p. 238.
7. L. E. Eriksson et al., « Health-related quality of life in a group of HIV positive men », ThD 5064, vol. 2, p. 417.
8. A. Leplège, N. Rude, op. cit.
9. Session 304, Wed. programme, p. 173.
10. F. R. Bloom et al., op. cit.
11. M. Cohen et al., op. cit.
12. A. Leplège, N. Rude, op. cit.

Révélation à l'enfant de la maladie de ses parents

Six posters s'intéressaient à la problématique de la révélation à l'enfant de la maladie de ses parents et de ses frères ou sœurs, depuis le choix par les parents de faire cette révélation, en passant par les conséquences pour les enfants de cette révélation en fonction de leur âge, jusqu'aux moyens qui peuvent être construits pour aider les parents à faire cette révélation.

Des professionnels de Toronto¹ souhaitaient connaître les stratégies et les moyens individuels qu'avaient utilisés onze familles suivies dans un service de pédiatrie lors de l'annonce de leur infection à leurs enfants. Ils pensaient pouvoir conceptualiser et établir un instrument pour d'autres familles.

En fait, au cours des interviews approfondies avec ces onze familles et leurs enfants, ils ont pu constater que la charge émotionnelle qui surgit à ce moment-là fait que tous les événements de l'histoire familiale, relationnels, sociaux, affectifs, viennent s'entrechoquer et, contrairement à leurs hypothèses de départ, il n'a pas été possible de constituer un modèle d'annonce à proposer aux parents. Ce travail est une démonstration de la prudence et du respect des capacités émotionnelles des parents, des enfants, mais aussi de la connaissance de ces derniers concernant des sujets comme leur état de santé, celui des autres, la maladie et la mort. Ils en ont déduit qu'ils avaient encore beaucoup à apprendre de l'expérience des parents et des enfants. C'est ce que confirme Carol Siporen². Elle s'est demandé comment et pourquoi annoncer sa situation à ses enfants, qui sont encore sous le choc de la disparition de leur père d'une overdose, et quelles en seront les conséquences lorsqu'ils apprendront que leur mère, leur seul soutien, est atteinte d'une maladie mortelle ?

Après avoir interrogé des professionnels, Carol Siporen s'est rendu compte que seules des mères ayant des enfants du même âge et vivant la même épreuve qu'elle étaient à même de lui transmettre leur expérience. Dans son cas, et pour d'autres mères, l'émotion et la douleur du moment de l'annonce laissent la place à une sensation de délivrance, mais il a fallu plusieurs mois aux enfants (et deux ans à ceux de Carol Siporen) pour pouvoir reparler avec elle de cette révélation. Deux ans de sidération et d'état de choc, lui confiera son fils aîné avant de se rendre compte que d'autres étudiants de l'université vivent la même situation que lui. Ensemble, ils ont décidé de se battre pour aider d'autres jeunes qui, comme les 325 adolescents non infectés qui réagissent violemment après l'annonce du diagnostic, sont des actuels ou des probables futurs orphelins du sida. Dans cette étude³, les professionnels ont voulu savoir ce que les parents leur avaient dit concernant leur état de santé. S'agissait-il d'une maladie grave, d'une maladie mortelle, d'une infection par le VIH, du sida ? Ce sont ceux à qui les parents ont annoncé qu'ils étaient infectés par le VIH ou atteints du sida qui ont présenté des conduites à risque les mettant significativement plus en danger que ceux à qui les parents avaient annoncé qu'ils étaient atteints d'une maladie mortelle. Est-ce parce que cette révélation comporte beaucoup plus que le nom d'une maladie ?

Des témoignages vidéo à visée pédagogique

« Ne m'excluez pas : une vidéo pour aider les parents VIH+ à annoncer leur infection à leurs enfants » est proposée par une équipe du New York Hospital⁴. L'idée exposée par ses auteurs montre bien la complexité et la difficulté de cette situation. D'un pool de familles volontaires pour être enregistrées, le travail

Françoise Weil-Halpern
(hôpital des Enfants malades)

leur social de l'équipe et un cinéaste ont choisi quatre familles qui n'ont pas encore franchi le cap de l'annonce et quatre familles qui ont raconté leur expérience avec finesse. Cette vidéo est présentée dans le cadre d'une consultation. Elle suscite beaucoup de questions. Les parents disent pourquoi ils s'identifient à ceux qui ne peuvent pas encore révéler leur maladie à leur enfant ou, au contraire, pourquoi ils pourront maintenant le faire.

Des soignants consensuellement modestes

En conclusion, il ressort de toutes ces présentations une grande modestie et un consensus sur les difficultés et les conséquences d'une telle révélation. Il n'y a pas de stratégie définie mais une attitude qui respecte le désir des parents, ainsi que les capacités psychiques des enfants en fonction de leur âge et de leurs connaissances. Tous les auteurs⁵ insistent sur la charge émotionnelle du moment de l'annonce et du soulagement que certaines mères ressentent une fois qu'elles ont franchi le pas. La révélation ne délivre pas les parents de leur culpabilité et ne laisse pas le champ libre à la communication. Un silence s'installe, différent de celui d'avant la révélation. C'est un silence respectueux. ■

1. Dale Di Matteo et al., « Disclosing a diagnosis of family HIV to children: the difficult path to truth-telling », WeD 130.
2. Carol Siporen, « Personal experience and results of disclosing my AIDS status to my teenage children », WeD 135.
3. Debra Murphy et al., « Adjustment of adolescents whose parents are living with AIDS », WeD 133.
4. Gerard Itaria et al., « Don't shut me out: a training video to help HIV+ parents disclosure to their children », WeD 132.
5. Voir aussi, outre les références ci-dessus, James Oleske et al., « Disclosure of HIV diagnosis to children in ACTG trials (ACTG 219) », WeD 131. Shalini Bharat et al., « Disclosure in the family », WeD 134.

* Sur ce thème, voir aussi l'article de Catherine Dolfus en page 80.

Tous les auteurs insistent sur la charge émotionnelle du moment de l'annonce et du soulagement que certaines mères ressentent une fois qu'elles ont franchi le pas.

Continuité et discontinuité de la prise en charge

De rares abstracts présentés à la conférence évoquent ce que l'on conçoit aujourd'hui sous le terme de « réseau », et les mots « continuum », « shared care », « home care » et « primary care » reviennent plus souvent que le classique « network ». Apparemment, la mise en place « officielle » d'un travail interdisciplinaire associant des professionnels d'origines différentes, des secteurs public et privé, pour améliorer la communication et la qualité des soins, semble assez spécifiquement hexagonale. Pourtant, en lisant attentivement les expériences des autres pays, on retrouve évidemment des préoccupations proches des nôtres.

Ainsi, la notion de prise en charge « holistique » du patient est évoquée au Canada¹, et l'idée du « home care » est largement débattue, réfléchie, analysée.

Lorsque la continuité des soins existe entre l'hôpital et le domicile, elle concerne alors les infirmières, les médecins généralistes, les intervenants sociaux et psychologiques et les aides à domicile^{2, 3, 4, 5}. Elle nécessite des liens accrus avec les services hospitaliers (urgences, soins palliatifs...). Le changement des pratiques des soignants entraîne une augmentation des compétences et de la satisfaction dans le travail, une diminution des frustrations des patients et de leurs familles⁶, et enfin une rupture des barrières entre patients et secteur soignant⁷. Des infirmières canadiennes mènent ainsi des expériences novatrices en matière d'approche des personnes en difficulté en engageant un travail directement dans la rue ou dans les hôtels^{8, 9}. Les aides à domicile sont aussi une nécessité avec une modulation variable en fonction des besoins dans des services non spécialisés sida¹⁰. Deux abstracts concernent le portage des repas à domicile : une amélioration du niveau nutritionnel et une réduction des coûts sont alors observées^{11, 12}.

Toujours dans le domaine des « services », une étude canadienne ne montre pas de différence significative, en termes de qualité de vie, entre une intervention sociale précoce et systématique et une intervention libre clas-

sique¹³. Cette observation devrait pouvoir être infirmée par certaines actions menées en région parisienne.

En ce qui concerne les dentistes, outre leurs réticences à suivre les personnes infectées par le VIH, une sous-utilisation de leurs services est démontrée. Les patients aimeraient mettre au courant leur dentiste de leur séropositivité, mais ils l'omettent le plus souvent par peur de rupture de la confidentialité, et préfèrent donc se faire suivre dans des services spécialisés¹⁴.

Croyances et attitudes

L'implication des pharmaciens est importante également, permettant l'amélioration de l'information sur la thérapeutique et son adaptation ; un suivi plus intégré est facilité par l'application de recommandations et l'existence de plans de soins^{15, 16}.

Les premiers soins représentent une préoccupation importante, et si l'on retrouve au cours des abstracts de nombreuses solutions avec créations d'intervenants spécifiques VIH, il est plus difficile de trouver des articles sur l'adaptation du tissu préexistant, et ce même pour la médecine générale. Il apparaît pourtant que les médecins généralistes souhaitent régulièrement s'investir sur le sida^{17, 18}, et plusieurs études s'attachent à comprendre le contenu de la consultation médecin généraliste-patient. Le débat se situe entre le fait de parler de l'infection et de la prévention, et celui d'accepter le suivi médical¹⁹. D'après deux études européennes de réseaux de médecins sentinelles, les questions de prévention semblent abordées²⁰, mais les demandes de test sont souvent du fait des patients eux-mêmes²¹. Enfin, la communication hôpital-ville est un atout de la qualité des soins mais nécessite des directives claires entre les partenaires (comme dans l'élaboration d'une conduite commune pour la surveillance des traitements des rétinites à CMV)²².

En dehors de ces aspects concernant les professionnels potentiellement impliqués dans les réseaux, on peut relever plusieurs points, sources de réflexion ou d'applications « locales » :

- La première des préoccupations observées est de comprendre les attitudes et croyances

Vincent Pachabézien
(réseau Paris-Rive Gauche)
et Pierre Poloméni (réseau VIH Val-d'Oise)

des professionnels de la santé face aux patients infectés par le VIH²³. Ainsi, une étude auprès de deux tiers des dentistes canadiens a montré que 15 % d'entre eux refusent de soigner des patients infectés par le VIH. Les raisons les plus souvent invoquées sont : pas d'obligation éthique aux soins, peur d'autres infections croisées, problèmes de désinfection, peur de perdre d'autres clients²⁴.

- Depuis de nombreuses années, les résistances ou l'incompétence de certains professionnels sont ainsi régulièrement désignées. La montée en puissance d'une « action thérapeutique possible » accentue l'idée d'une spécialisation, ou de la nécessité d'une orientation vers des médecins expérimentés²⁵. En lien direct avec ce point, la formation, sous des formes multiples, prend une grande place en direction des infirmières, des médecins²⁶, pour améliorer la qualité des soins, la prise en charge des patients à domicile, la fin de vie²⁷, concernant alors des groupes multidisciplinaires²⁸.

- Le rôle des familles, des associations^{29, 30}, et l'investissement des patients eux-mêmes, sont souvent étudiés, en particulier dans les pays en voie de développement, qui voient dans ce transfert de compétences sur l'entourage une manière de réduire les graves difficultés de prise en charge hospitalière. L'action de « volontaires » est décrite, en particulier dans les pays anglo-saxons, mais les liens entre le médical et l'accompagnement bénévole sont parfois difficiles à déterminer. En marge des études sur la compliance, un abstract belge se penche sur les désirs des patients. Leurs appréciations sur leur médecin et sur l'hôpital sont répertoriées et commentées³¹. On note que 80 % des personnes qui avaient un médecin avant de connaître leur séropositivité en ont changé depuis. Près d'un quart des personnes rapportent que leur dernière visite a augmenté leur anxiété et leur insécurité, même si 93 % des patients considèrent leurs rapports avec leur médecin comme très bons, ou bons. Onze pour cent considèrent que l'écoute a été insuffisante, 14 % qu'ils ne sont pas toujours dis-

ponibles, et 16 % éprouvent des difficultés à avoir des discussions personnelles, par exemple sur la sexualité.

- Une place particulière est accordée aux soins palliatifs. La fin de vie donne lieu à un vrai débat sur l'opportunité d'un accompagnement à l'hôpital plutôt qu'au domicile. Le « home care » apparaît souvent comme la meilleure des solutions pour le malade. Autour de lui et de ses besoins, l'interdisciplinarité s'impose³². Pourtant, certains indiquent que le soin à domicile n'est efficace que s'il est précoce, avec un indice de Karnovsky supérieur à 60³³.

- La question de l'accompagnement, en cas d'incarcération, par l'équipe soignante habituelle de ville et hospitalière, est posée dans un *abstract* américain³⁴.

- Sujet brûlant dans les différents pays concernés (depuis les Etats-Unis jusqu'à la Zambie), le coût de la prise en charge d'un patient infecté par le VIH est évalué^{35, 36, 37}. Les soins à domicile sont plusieurs fois testés dans cette

optique, et le « bénéfique » est un argument important en faveur de leur développement. Cette évaluation strictement comptable est insatisfaisante, et une analyse qualitative, mettant en rapport le coût et la qualité des soins en fonction des différents modèles de soins, est peu développée.

Les dangers de l'interdisciplinarité

En marge de ces idées, certains insistent sur l'aspect « non traditionnel » du suivi (en rupture avec les institutions), avec la nécessité d'un intervenant extérieur de type ergothérapeute, permettant une référence stable face au « spectre » des soins institutionnels³⁸. Des expériences dans le domaine informatique doivent pouvoir se développer, permettant de meilleurs échanges et un maintien des capacités de formation continue, pour une plus grande qualité de soins. La place de ce type de médias est grandissante : réseau téléphonique pour les patients et les soignants, base de données sur les traite-

ments, les essais cliniques, les services locaux³⁹, programme informatique pour soins à domicile⁴⁰, télémédecine, *hot line*⁴¹, Internet⁴², etc.

Tous ces aspects, glanés au fil des publications, mettent en évidence les forces du travail en réseau, sans être en mesure d'évaluer clairement un bénéfique en termes de coût ou en termes de qualité de prise en charge (et de qualité de vie). Par ailleurs, différents dangers guettent l'interdisciplinarité et nous citerons, en les renvoyant « dos à dos », la surmédicalisation du système ou, au contraire, un monopole de l'affectif et du confort au détriment de la thérapeutique. On peut s'étonner que toutes les expériences et études se concluent par un fort indice de satisfaction, comme si toute intervention auprès des patients se devait d'être efficace, ou que les questions sur la réalité du bénéfique n'avaient pas à se poser. Ce défi de l'évaluation est probablement une priorité à relever dans les années, pour ne pas dire dans les mois à venir. ■

1. Urbshott et al., « The interdisciplinary care model: a requirement for exceptional AIDS palliative care », WeD 3688.

2. M. J. Perez-Elias et al., « Satisfaction level of advanced AIDS' primary caregivers with a new program of home care assistance », TuB 2143.

3. G. Milanese et al., « Is it possible to plan the home care in relation to the characteristics of the people with AIDS? », WeB 172.

4. G. Carlo Orofino et al., « Home care service for AIDS patients in Turin area », WeB 177.

5. G. Monolo et al., « A 5 years experience of home care assistance of PWAS », WeB 3148.

6. G. Veldhorst et al., « Who is serving whom: the challenge of continuity and customer service », MoB 191.

7. R.N. Walker Dawn, « Improving, enriching and enabling appropriate home-base care for people with HIV and AIDS », MoB 1156.

8. E. G. Brennan et al., « Delivering home care nursing services to multi-diagnose street-involved people: a pilot project in Vancouver's downtown eastside », ThC 4641.

9. J. A. McNabb et al., « Street nurse program: evolution of issues and strategies within an AIDS outreach program targeting street-involved persons », ThC 4643.

10. N. Pichelin, « The "Aide à domicile" program (coordination of a home care and housework service for PWAS) », WeD 3732.

11. Meredith I. Liss et al., « Implementation of a cooking group to address the nutritional and home management needs of people with HIV », WeB 3263.

12. P. Meyer et al., « Meals on wheels in Paris: a new challenge », ThB 4241.

13. P. Borgia et al., « Survival and quality of life among people with AIDS enrolled in a randomized trial to evaluate effectiveness of home care », ThC 4810.

14. A. Charbonneau et al., « Preferences and practices of people living with HIV/AIDS concerning disclosure of their HIV positivity to the dentist », WeD 3608.

15. M. Foisy et al., « The development and implementation of a seamless pharmaceutical care program for HIV patients », MoB 1155.

16. P. J. Weidle et al., « Clinical management and education of ambulatory patients with HIV disease: pharmacist impact on treatment and education », ThB 4120.

17. B. Woodfall et al., « Canade-wide participation in a network of HIV/AIDS care giving physicians », TuB 2137.

18. A. Goetzenich et al., « Information, qualification and cooperation of physicians in private practice treating HIV-infected persons », ThB 4114.

19. P. Liljestrand et al., « Primary care vs subspecialists' questions of an HIV telephone consultation service », MoB 1163.

20. V. Van Casteren et al., « Contents of AIDS-related consultations in general practice in Europe (DGV project "Europe against AIDS") », ThC 4712.

21. H. Van Renterghem et al., « HIV-testing on the initiative of the patient in general practice in eight european countries (1990-1994) ("Europe against AIDS") », LBC 6058.

22. P. French et al., « An evaluation of shared care of HIV infected patients with cytomegalovirus retinitis », WeB 170.

23. D. Baldwin Heather et al., « HIV/AIDS knowledge, attitudes and practices of community-based primary care physicians and dentists », MoB 1168.

24. G. M. McCarthy et al., « A national study of access to dental care for HIV-infected patients in Canada », MoB 1205.

25. M. M. Kitahata et al., « Physicians' experience with AIDS as a factor in patient's survival », *New England Journal of Medicine*, 1996, vol. 334, p. 701-706.

26. T. Keener, « Physician education project », TuD 2731.

27. B. C. Bain et al., « Training lay persons and practical nurses to give home-based care to persons living with AIDS », WeD 3624.

28. M. Luna et al., « Integral home-attention care: an alternative to increase the quality of life of PWA'S », WeD 3627.

29. J. L. Miller et al., « standardized training for lay care-givers: the metropolitan Toronto experience », MoD 2311.

30. A. A. Solis et al., « The family of persons living with AIDS as home care givers: the role of women », MoD 236.

31. J. Pelgrom et al., « The physician-HIV positive patient relationship in Belgium », WeD 3618.

32. J. Quirk et al., « Hospital, hospice or home; where patients are dying of AIDS in Greenwich and Bexley », WeD 3711.

33. M. Falciano et al., « Home care for HIV patients: an alternative model of therapeutic strategy », TuB 2149.

34. J. Gormley et al., « Can continuity of care be maintained when women with HIV are incarcerated? », TuD 2762.

35. M. M. Kitahata et al., « Physicians experience and utilization and cost of services among patients with AIDS », WeB 174.

36. B. D. Agins et al., « Quality measurement of ambulatory HIV clinical care in New York State (NYS) », WeB 175.

37. C. Osborne, « A continuum of care resource in poor settings », We 12.

38. S. Thomas, « Development of an occupational therapy role to provide a continuum of care across institution and community », MoB 1157.

39. G. W. Brown, « The HIV/AIDS treatment information network: a community-based model for PHAS and their caregivers », MoD 235.

40. C. Rossi et al., « TOVAIDS: a PC program to simulate HIV/AIDS epidemic and home care to AIDS patients », MoC 1574.

41. S. L. Nesselroth et al., « AIDS/HIV hotline for prisoners: education, counselling and services to an underserved population », WeD 3668.

42. V. Josse et al., « The use of multimedia in the fight against AIDS planet Africa (People living with AIDS network) », TuD 2939.

Nouvelles approches en soins infirmiers

Depuis le début de l'épidémie liée au VIH, on a assisté à une évolution de la conception des soins infirmiers, qui, après une première phase centrée sur la gestion du risque infectieux, des peurs et des tabous, aboutit actuellement à une vision holistique des soins centrée sur la personne soignée, partie intégrante de l'équipe.

Cette vision a pu émerger au bout de plusieurs années passées à affronter l'épidémie et elle s'appuie sur les perspectives qui constituent le fondement de la pratique infirmière : défense des droits du patient, promotion de la santé, interventions bénéfiques et non préjudiciables... Or, à Vancouver, il est apparu un décalage certain entre les préoccupations et les recherches infirmières en fonction de l'ancienneté de l'épidémie dans le pays et de la prévalence du taux d'infection dans la population.

Ainsi, les travaux sur les comportements de rejet, les peurs et les attitudes de soignants présentés à la conférence viennent du Viêt-Nam¹, du Japon², de Hong Kong³, de Manille⁴, du Brésil⁵, là où l'infection par le VIH a été reconnue plus récemment. Les autres communications peuvent être réparties autour de deux axes : la qualité de vie ou des soins aux personnes vivant avec le VIH (PVIH) et la formation des personnels de santé, des « soignants naturels » (famille, communauté) ou des PVIH elles-mêmes dans un concept d'auto-soins.

Les soins infirmiers sont présents à tous les stades de l'évolution de l'infection par le VIH. De même, les communications sur ce thème, présentées par des infirmières ou des infirmiers, sont le plus souvent intégrées dans différents ateliers où elles apportent un regard complémentaire. Cela a été le cas en particulier pour « *Les populations indigènes et le VIH/sida* »⁶, ou pour d'autres thèmes comme

la prévention ou l'organisation des soins extra-hospitaliers.

A l'intérieur de la conférence, deux temps de communication orale ont été consacrés spécifiquement au thème des soins infirmiers : une discussion d'affiches ayant pour thème « *Education et services en soins infirmiers* », et un atelier intitulé sobrement : « *Soins infirmiers*. » Il est à noter cependant que le temps le plus fort a été la conférence satellite sur le thème : « *Soins infirmiers : un soutien à tous les âges de la vie* », qui s'est déroulée la veille de l'ouverture de la conférence plénière et qui réunissait environ 180 participants venus du monde entier.

Un bégaiement de l'histoire

P. du New Jersey, et N. Dat, de Hô Chi Minh-Ville⁷, rapportent que dans une étude effectuée auprès de 34 étudiants en soins infirmiers, il apparaît que 74 % des personnes interrogées ne se sentaient pas à l'aise à l'idée d'administrer un traitement par voie intraveineuse à une personne sidéenne. Même type de communication issue de Hong Kong⁸, où une enquête menée auprès de 4 523 soignants, dont 1 949 infirmières, montrait que 25 % de l'ensemble des soignants étaient réticents à soigner des patients sidéens. A Manille⁹, un programme de formation destiné aux paramédicaux et au personnel auxiliaire a montré que, en dépit d'un accroissement des connaissances, il restait après la formation un sentiment de peur qui amenait à envisager de « *centraliser toutes les personnes infectées par le VIH* » dans une unité spécialisée qui servirait de lieu de formation par rotation du personnel. Une autre étude philippine¹⁰ parle de 70,6 % des infirmières et 60,39 % des médecins réticents à soigner des patients infectés par le VIH.

Ces communications évoquent assez précisément celles présentées dans des congrès précédents et concernant les Etats-Unis, le

Antoinette Gimenez-Lambert
(consultante, Montréal)

Canada ou l'Europe. Et l'on ne peut s'empêcher d'être saisi par l'impression d'assister à un bégaiement de l'histoire des soins, où les mêmes causes (émergence d'une maladie accompagnée d'un lot de tabous) entraînent les mêmes effets (peur et rejet), indépendamment de la géographie ou de la culture.

En ce qui concerne la recherche d'une meilleure qualité de vie et de soins des PVIH, les communications les plus intéressantes concernent souvent l'implication de la recherche infirmière dans la lutte contre l'épidémie, au quotidien.

Ainsi, Omolola O. Irinoye, du Nigeria¹¹, constate que l'éducation pour la santé, si elle enrichit le savoir des femmes, n'augmente pas ou peu leur pouvoir de négociation pour un sexe sans risque auprès de leurs partenaires, et ne permet donc pas d'atteindre les objectifs de prévention. En parallèle, Aphorn Chuaprapaisilp rapporte l'expérience menée avec succès, conjointement avec Claire Parsons, d'Australie, dans trois villages du sud de la Thaïlande, pour la prise en charge de la prévention et de l'éducation par les villageois eux-mêmes¹². Cette réussite a été possible, selon l'analyse des auteurs, à partir du moment où ils sont repartis des besoins et des moyens identifiés par la population en laissant de côté la stratégie préétablie. Cette expérience est à rapprocher de celle menée par B. F. Nfila au Botswana, qui, dans une situation de rejet de patients par leur famille, a abouti par les mêmes moyens à une prise en charge familiale dans la majorité des cas¹³.

A côté de ces expérimentations sur le terrain, d'autres communications avaient pour objectif un partage de la pratique. Ces témoignages, d'où qu'ils viennent, reflètent souvent des préoccupations de soins largement répandues. Ainsi, Evana Brennan, de Vancouver¹⁴, rapporte l'expérience d'un groupe d'infirmières confrontées au difficile problème des soins à domicile auprès de patients à diagnostic multiple (VIH/sida, toxicomanies et problèmes de santé mentale). Elles ont choisi de s'adapter à la réalité, d'appliquer une stratégie de soins réaliste, réellement centrée sur

Les mêmes causes (émergence d'une maladie accompagnée d'un lot de tabous) entraînent les mêmes effets (peur et rejet), indépendamment de la géographie ou de la culture.

le patient et ses capacités, fondée sur la collaboration et la négociation, et elles ont obtenu des résultats importants dans la prise en charge des plaies et des infections. Du travail au quotidien, peu spectaculaire, toujours à recommencer, mais apportant un espoir dans des situations de soins qui semblent quelquefois sans issue.

En lien direct avec le problème des UDI (utilisateurs de drogues injectables), une respon-

nabilité des soins (incluant le suivi systématique de clientèle, ou « *case management* ») et l'approche interdisciplinaire.

La continuité des soins, partie intégrante de toute maladie chronique, est un élément quelquefois difficile à maintenir dans les soins aux PVVIH, en raison de l'organisation des systèmes de soins²⁴, ou du public ciblé. Le cas des personnes incarcérées, en particulier, demande une certaine articulation entre les dif-

Il est à noter que la fonction d'infirmière de recherche clinique est assez peu répandue en France ; pourtant, son utilité n'est plus à démontrer outre-Atlantique.

sable en soins infirmiers de l'hôpital St. Clare de New York¹⁵, Cheryl Thompson, fait part d'une situation bien connue dans la majorité des unités non spécialisées qui reçoivent des patients toxicomanes et qui subissent des perturbations liées au fait que ces derniers continuent à s'injecter durant leur hospitalisation. La solution apportée fut à la fois simple et de bon sens : rédiger une procédure de prise en charge commune et exiger de chaque intervenant qu'il se conforme aux normes établies, ou, comme le dit l'auteur, « *présenter un front uni* ». Cette approche, qui n'a rien de spectaculaire, a le mérite de nommer un problème qui empoisonne trop souvent l'atmosphère des services, incapables, face à une personne toxicomane, d'avoir une approche concertée, et dans lesquels chaque intervenant est laissé seul face à ses peurs ou à ses préjugés.

D'autres thèmes sont évoqués dans d'assez nombreuses communications : l'approche des personnes hémophiles séropositives¹⁶, l'impact de l'infection par le VIH sur les personnes âgées¹⁷, les soins chroniques¹⁸, à domicile¹⁹, ou les services accessibles aux PVVIH²⁰. Une communication française²¹ souligne l'importance de l'utilisation des diagnostics infirmiers dans les soins de fin de vie.

Un volet important de la pratique infirmière, développé essentiellement par des infirmières nord-américaines, concerne les essais cliniques. Plusieurs aspects y sont abordés : l'organisation²², les dilemmes éthiques, l'impact du suivi infirmier²³. Il est à noter que la fonction d'infirmière de recherche clinique est assez peu répandue en France ; pourtant, son utilité n'est plus à démontrer outre-Atlantique, même si les tâches varient considérablement d'un centre de recherche à l'autre.

En analysant l'ensemble des communications, deux aspects de l'approche clinique en soins infirmiers semblent en émergence : la conti-

nuité des soins (incluant le suivi systématique de clientèle, ou « *case management* ») et l'approche interdisciplinaire.

Glissement vers la prise en charge communautaire

Le terme d'« interdisciplinaire » succède aux termes « pluridisciplinaire » ou « multidisciplinaire ». Il reflète une nouvelle approche, diffusée dans un certain nombre de publications officielles en Amérique du Nord²⁶, qui reconnaît la spécificité d'approche des différents intervenants dans une équipe de soins et l'inter-réaction entre les différents intervenants, incluant la personne soignée. Cette approche est illustrée dans le modèle de soins en usage à Casey House, maison d'hébergement de fin de vie à Toronto²⁷. La philosophie sous-jacente est la suivante : tout comme l'être humain ne peut être réduit à des éléments bio-psycho-sociaux, les soins dispensés ne peuvent être fragmentés ou « non interactifs ». Le personnel soignant doit se centrer sur la qualité de vie du point de vue du patient. L'approche de l'équipe interdisciplinaire en soins palliatifs s'appuie sur les principes fondamentaux de respect, de dignité et de compassion. Le dernier élément sur la recherche de qualité dans les soins est la recherche en soins infirmiers qui s'exerce dans le cadre universitaire.

Ainsi, une équipe de San Francisco a voulu mesurer l'éventuel effet du type de couverture sociale et de la couleur (Blancs/Noirs et Hispaniques) sur les conséquences de la pneumocystose chez 197 patients hospitalisés²⁸. Leurs conclusions démontrent qu'il ne semble pas y avoir de différence liée au type d'assurance sur l'accès aux soins, en se basant sur la sévérité de la maladie à l'ad-

mission, mais ils suggèrent de poursuivre les investigations quant à l'effet de la couleur sur la mortalité, en tant qu'indicateur de la qualité des soins. Ces soucis sont très présents dans la vie quotidienne des infirmières aux Etats-Unis, en raison de l'augmentation continue du nombre des exclus des soins à la suite des coupures dans les budgets d'assistance fédérale. La réflexion de Jonathan Mann à Florence, disant qu'à l'horizon 2000, 90 % des personnes infectées disposeraient de 10 % des ressources, pourrait également illustrer la situation à l'intérieur de certains pays. En effet, pour combler les manques liés à l'absence de structures légales ou financières, un glissement s'opère de plus en plus vers la prise en charge des PVVIH par les groupes communautaires, les familles et les bénévoles. Ces derniers étant rares dans les groupes marginalisés comme, par exemple, les utilisateurs de drogues injectables, ceux-ci se retrouvent ainsi encore plus marginalisés. Dans un autre ordre d'idées, Kathleen Nokes, de Hunter Bellevue School of Nursing, à New York, l'une des pionnières de la formation en sidologie, met à la disposition des infirmières un outil permettant d'affiner la prise en charge, en mesurant les besoins en éducation des PVVIH²⁹. Cette grille de recueil des données, qui comprenait au départ 50 points, ramenés à 34, permet entre autres de mesurer l'écart entre les besoins exprimés par les patients et ceux identifiés par les soignants, de donner au patient une possibilité d'auto-évaluer ses besoins et, enfin, d'évaluer l'efficacité des formations dispensées au patient.

Formation permanente

En ce qui concerne la formation permanente des infirmières, si les thèmes sont variés et visent aussi bien les domaines du savoir que des comportements, le modèle qui s'impose est celui d'ateliers courts (de 1 à 4 jours), utilisant des méthodes pédagogiques actives, et impliquant plusieurs intervenants³⁰. Les évaluations à court terme sont le plus souvent positives, comme il est habituel dans ce type d'évaluation. Les effets à long terme sur les modifications de comportement sont plus rarement communiqués ou exploitables. Ainsi en est-il du suivi à long terme (non précisé) de soignants ayant suivi les cours de l'International Training Program, réalisé par le Children Hospital AIDS Program de Newark (Etats-Unis) avec le soutien de l'Association François-Xavier-Bagnoud (Suisse)³¹. Cette étude porte sur 91 professionnels de la santé issus de vingt pays. Parmi les répondants, 93 % ont indiqué que la formation (de une à quatre semaines) avait été bénéfique à leur pratique, sans que le pourcentage de répondants sur le

total des participants ne soit connu. Par contre, une autre communication fait état d'une évaluation à distance (3 mois) qui a permis de mesurer l'impact positif d'une formation d'un jour sur les comportements des infirmières face aux personnes toxicomanes³². Il est à noter que, dans les deux cas, il s'agit d'évaluations faites au moyen de questionnaires.

Diffusion et partage des connaissances

S'agissant des formations initiales, deux communications, l'une canadienne³³, l'autre venant de Grande-Bretagne³⁴, font part de cours spécifiques aux soins infirmiers en sidologie au niveau de la formation initiale ou à un niveau de spécialisation. Ces deux démarches ne sont pas sans intérêt, mais il convient de se souvenir du fait que la formation initiale des infirmières en France est basée sur des concepts différents (programme unique, en institut de formation...) et que les cours sur l'infection par le VIH sont déjà intégrés dans le programme. Pourtant, la formation ou la reconnaissance d'infirmières ex-

La formation ou la reconnaissance d'infirmières expertes dans le domaine des soins aux personnes vivant avec le VIH permettrait peut-être de doter la profession d'un corps de connaissances indispensables.

pertes dans le domaine des soins aux PVIH permettrait peut-être de doter la profession d'un corps de connaissances indispensables, ou de permettre la diffusion au plan international d'innovations infirmières en matière de soins en sidologie.

Cette diffusion et ce partage étaient les raisons d'être de la conférence satellite organisée par l'Association canadienne des infirmières et infirmiers en sidologie (ACIIS). Cette journée faisait suite à celle organisée conjointement par les associations américaines (ANAC) et européennes (EANAC) en 1992, à Amsterdam. Ses objectifs étaient d'explorer les activités de pointe en matière de pratique clinique, de recherche, de formation et de prévention dans le domaine des soins infirmiers en sidologie. La rencontre entre

infirmières et infirmiers cliniciens, formateurs, chercheurs ou administrateurs venus du monde entier, a permis d'atteindre ces objectifs et de jeter les bases des stratégies futures en soins, en déterminant les activités prioritaires qui contribueront à l'avancement de ce domaine professionnel³⁵. Un seul regret : la publicité sur cette journée a peut-être été trop discrète, et nombre d'infirmières participant à la conférence n'en ont su l'existence qu'en prenant leur programme... le lendemain. Il est prévu d'organiser une autre conférence satellite en soins infirmiers en 1998, à Genève. Puisse la représentation française être plus importante !

* Voir références en page 87.

Personnes atteintes : témoignages et sciences sociales

Cette conférence s'est distinguée des précédentes en proposant une définition plus académique des tracks sur la base des disciplines. C'est ainsi que « Epidémiologie et prévention » est devenu « Epidémiologie et santé publique » (track C), et que ce qui s'appelait jusque-là « Impact social et psychologique et réponse sociale » (Berlin, 1993), ou « Impact, réponse sociale et éducation » (Yokohama, 1994), s'intitule cette année « Sciences sociales : recherche, politique et action » (track D).

Cet affichage, que l'on peut interpréter comme une reconnaissance de la place des sciences sociales, masque en fait l'existence de grandes différences et d'une relative hétérogénéité dans les questions étudiées. En particulier, on constate des avancées significatives dans les recherches sur les stratégies de prise de risque et la prévention en milieu homosexuel,

comme en témoignent la session orale « *Gay men and AIDS: evolving responses* »¹, dans laquelle les travaux français, américains et australiens ont été discutés, montrant ainsi leur caractère cumulatif, ou les sessions consacrées aux questions méthodologiques dans les recherches sur la sexualité².

Une épidémie « non démocratique »

Quant à l'intervention en séance plénière de l'anthropologue Richard Parker³, elle a ouvert des perspectives, en s'interrogeant en particulier sur les rapports entre l'action individuelle ou communautaire et la santé publique, pour souligner le changement de paradigmes dans l'approche de l'épidémie. En

Janine Pierret
(Cermes/CNRS)

premier lieu, l'accent mis sur le risque individuel et les comportements s'est déplacé vers la prise en compte des dimensions sociales de l'épidémie pour la penser en termes de vulnérabilité sociale. Il s'agit donc de dépasser l'information et l'éducation sur les changements de comportement, voire la mobilisation communautaire et l'engagement collectif, pour promouvoir des changements structurels et doter les communautés des outils adéquats. Parker reprend alors l'expression de « *fiction nécessaire* »⁴ pour mettre en cause la rhétorique du « nous sommes tous concernés » dans la mesure où, selon

La question centrale n'est plus celle des changements de comportement mais celle du changement social et de la justice sociale.

lui, l'épidémie n'a jamais été « démocratique ». En second lieu, il souligne que la question centrale n'est plus celle des changements de comportement mais celle du changement social et de la justice sociale. Il s'agit donc de coordonner des actions immédiates dans un projet à plus long terme, en s'appuyant sur les divers mouvements existant actuellement (droits de l'homme, féminisme, homosexuels...). L'articulation des mouvements communautaires et leur intégration dans une perspective plus large de solidarité et de changement social devient alors l'objectif principal.

Expertise scientifique et témoignage personnel

Cependant, ces différentes avancées dans les recherches en sciences sociales n'ont guère été mises en évidence dans le rapport de synthèse présenté lors de la séance de clôture par Purnima Mane. Cette synthèse s'est, en effet, surtout située au niveau de l'action et de la mobilisation des personnes concernées, ce qui n'est pas sans rapport avec un autre constat : le faible nombre de travaux de recherche consacrés aux personnes atteintes par le VIH. De fait, si les organisateurs avaient privilégié trois thèmes transversaux, dont « *Vivre avec le virus* », plusieurs séances

progression (HLA, charge virale/CD4) étudiés dans les cohortes de personnes contaminées par le VIH ont été présentés et discutés de façon rigoureuse au cours des séances d'épidémiologie consacrées à l'étude de l'histoire naturelle de la maladie, à partir de cohortes ou enquêtes rétrospectives menées en France, Ecosse, Angleterre, Etats-Unis, Pays-Bas et Australie.

Un autre aspect du problème, qui apparaît à l'examen des sessions de posters de sciences sociales (track D), est le rapport numérique entre ce qui relève d'actions communautaires ou d'interventions de terrain et la présentation de résultats de travaux de recherche. La séance de posters consacrés à « *Vivre avec le virus* » permet d'illustrer cette situation : sur 110 retenus, 76 étaient effectivement affichés, dont la moitié présentaient des résultats de recherches. Parmi eux, on a pu relever des approches psychologiques et sociales sur des populations contaminées et suivies de façon longitudinale en Allemagne⁵, en Angleterre⁶ et en Australie⁷. Néanmoins, les travaux de recherche en sciences sociales sur les personnes atteintes semblent être pris en étau entre une accumulation d'expériences individuelles, de témoignages, et une diversité d'interventions de terrain et d'actions commu-

atteintes. Mais, après Vancouver, on peut se demander jusqu'où ira la « *politically correctness* », et si elle ne risque pas de rendre dérisoire toute démarche scientifique face à l'expérience intime et la parole des personnes directement concernées ? A cet égard, l'ouverture de la séance inaugurale d'une conférence internationale par une personne atteinte, femme, blanche et âgée, qui affirme avec force que « *peu importe de savoir comment elle a été contaminée* », est révélatrice de ce mouvement. Il convient d'ajouter le poids du communautarisme nord-américain, qui s'est traduit par l'intervention de trois « natives » sans aucun élément, par exemple sur la situation épidémiologique en Colombie britannique et la prévalence de l'infection chez les « natives ». A ce niveau se pose aussi la question des critères de choix et des processus de sélection des témoins.

Sciences sociales et « politically correctness »

Les tensions entre l'action communautaire et la santé publique, entre une politique de l'identité et une politique de la solidarité, n'ont peut-être jamais été aussi évidentes qu'à Vancouver et constituent le véritable enjeu des années à venir, tant pour le mouvement associatif et le pouvoir politique que pour la recherche en sciences sociales. A cette dernière, au premier chef, de veiller à ne pas être prise en otage par la « *politically correctness* » et le communautarisme.

Les tensions entre l'action communautaire et la santé publique, entre une politique de l'identité et une politique de la solidarité, n'ont peut-être jamais été aussi évidentes qu'à Vancouver.

orales ainsi identifiées ont davantage servi de lieu d'échanges et de confrontations d'expériences entre personnes concernées que de présentation de travaux. L'exemple de la session d'experts intitulée « *Aldyn McKean memorial: long-term survivor session* » illustre bien cette tendance. S. Buchbinder, responsable de la cohorte de San Francisco, est intervenue pour apporter des éclaircissements et proposer des distinctions entre « *long-term survivors* », « *non-progressors* », « *personnes avec CD4 stables mais inférieurs à 200* » et « *exposées non infectées* ». La seconde « *experte* » de cette session, B. Queen, de la Light House, a fait part de son expérience de femme noire américaine contaminée depuis 1986 à la suite d'usage de drogue et s'est présentée comme étant maintenant « *une personne à part entière* ». On peut s'interroger sur ce que recouvre la notion d'expert dans un tel cas, et, plus largement, sur les conditions qu'il faudrait remplir pour qu'une expérience individuelle constitue une expertise. En revanche, les résultats sur les différents marqueurs de progression ou de non-

nautaires hétérogènes. Pourtant, les sciences sociales peuvent permettre de comprendre comment se vit non seulement individuellement, mais aussi collectivement et socialement, une maladie qui, avec le développement des nouveaux traitements, tend à devenir une maladie avec laquelle on vit. Quels espoirs, mais aussi quelles contraintes, apparaissent alors pour les personnes atteintes, leur entourage et la collectivité ? Quels types d'inégalités, en particulier dans l'accès aux traitements et la prise en charge, sont créés par cette situation ? Comment se gère et s'organise cette incertitude et quel sens est donné au temps à vivre ? Quels types d'intervention et de mobilisation seront développés par le mouvement associatif ?

Lors de chaque conférence, on peut s'interroger sur la place donnée à une approche s'appuyant sur un travail rigoureux et systématique de mise en forme et d'interprétation de données sur la vie quotidienne et la prise en charge des personnes atteintes, en regard de l'importance prise par l'expérience individuelle et le témoignage des personnes

1. Abstract Session 144, « *Gay men and AIDS: evolving responses* », abstracts MoD 490 à MoD 495.
2. Abstract Session 243, « *Sex surveys: new research on HIV risk* », abstracts TuD 470 à TuD 475.
- Abstract Session 431, « *Research methods: social and behavioural science* », abstracts ThD 360 à ThD 365.
3. R. Parker, « *Empowerment, community mobilisation and social change in the face of HIV/AIDS* », Tu 06.
4. J. H. Gagnon, « *Epidemics and researchers: AIDS and the practice of social studies* », in G. Herdt et S. Lindenbaum eds, « *The time of AIDS: social analysis, theory and method* », Newbury Park, Sage Publications, 1992, p. 27-40.
5. M. Brieger et al., « *Quality of life, depressive reactions and coping: results of a 4 years longitudinal study* », ThD 5098.
6. S. Thornton et al., « *Long term HIV infected non-progressors: no evidence for unique psychological characteristics* », ThD 5158.
7. G. Prestage et al., « *Use of treatments and health-enhancement behaviour among HIV-positive men in a cohort of homosexually-active men* », ThD 5181.

Les tendances de la pandémie

Quelques jours avant la conférence, un séminaire de travail était organisé conjointement par l'Unids, Aidsmap et le Centre François-Xavier-Bagnoud de Harvard pour produire un rapport sur l'état de l'épidémie mondiale. Réunissant cinquante experts, ce symposium permettait de faire le point, dans les limites imposées par la nature de l'exercice.

Difficile en effet de conjuguer la production des chiffres clefs nécessaires à la communication la plus large avec la rigueur scientifique qui impose de ne pas masquer les incertitudes. Ainsi, en Asie (60 % de la population mondiale), la masse et la qualité des données thaïlandaises contrastent avec la faiblesse de celles disponibles pour l'Inde, qui compte plus d'habitants que l'Afrique, l'Amérique latine et l'Australie réunies. Pas simple non plus de concilier les exigences de la correction politique avec la volonté de faire apparaître les déterminants sociaux de l'épidémie.

Mission accomplie malgré tout. Outre que le symposium a permis d'éviter le spectacle d'organismes internationaux faisant assaut de légitimité à coups d'estimations concurrentes, les lecteurs du rapport final peuvent y trouver réunies une somme d'informations utiles. Quelques exemples :

Des chiffres : en juin 1996, on estime que 21,8 millions d'adultes et d'enfants vivaient avec le VIH ou le sida dans le monde. Parmi eux, 20,4 millions (94 % du total) résident dans les pays en développement. L'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud et du Sud-Est représentent la part la plus importante des cas mondiaux, 86 % (19 millions). Parmi les cas adultes, on recense 12,2 millions (58 %) d'hommes et 8,8 millions (42 %) de femmes.

Durant l'année 1995, 2,7 millions de nouvelles infections se seraient produites chez des adultes, dont 1 million en Asie du Sud-Est et 1,4 million en Afrique subsaharienne. Dans les pays industrialisés, on estime qu'environ 100 000 nouvelles infections se sont produites, soit 4 % du total mondial.

En 1995, environ 500 000 enfants auraient été contaminés par voie materno-fœtale : 67 % d'entre eux en Afrique, 30 % en Asie du Sud-Est et de 2 à 3 % en Amérique latine et dans les Caraïbes.

Depuis le début de l'épidémie, on estime que 27,9 millions de personnes ont été contaminées dans le monde, et déjà plus de 6 millions d'adultes et 1,6 million d'enfants ont développé le sida. Les trois quarts des cas de sida dans le monde concernent l'Afrique. En Asie du Sud-Est, l'épidémie est plus récente, le poids du sida est encore faible. Cependant, l'intensité et la rapidité de l'épidémie en Asie du Sud et du Sud-Est ont fait qu'en moins d'une décennie, l'estimation du nombre cumulé d'infections est devenue plus de trois fois supérieure à celle de l'ensemble des pays industrialisés.

Depuis le début de l'épidémie, on estime qu'environ 5,8 millions de personnes sont décédées du sida, dont 4,5 millions d'adultes et 1,3 million d'enfants.

Une épidémie complexe et fragmentée

Des contrastes : si la dynamique de l'épidémie est catastrophique en Thaïlande, au Cambodge, au Vietnam, au Myanmar (ex-Birmanie) et dans certaines régions de l'Inde, dans d'autres pays asiatiques, sa croissance apparaît toujours faible et limitée (les deux Corées, les Philippines, Singapour, le Japon). A Bombay, la prévalence de l'infection par le VIH chez les patients atteints d'autres MST est passée de 2-3 % à 36 % entre la fin des années 80 et 1995. Parmi les prostituées, elle est passée de 1 à 51 % de 1987 à 1993. A Calcutta, cette prévalence reste stable depuis plusieurs années à environ 1 %. En Thaïlande, le taux d'infections récentes chez les hommes jeunes semble avoir été divisé par quatre depuis 1993, mais la prévalence continue d'augmenter chez les femmes enceintes. Dans ce pays, une forte proportion d'hommes jeunes utilisent les services des prostituées. Inversement, la sexualité des femmes est très limitée socialement en dehors du mariage. La baisse de la fréquenta-

Jean-Baptiste Brunet
(Centre européen pour la surveillance épidémiologique du sida)

tion des bordels, l'usage quasi généralisé du préservatif avec les prostituées, la baisse des MST, ont eu des effets importants chez les hommes. En revanche, la quantité d'hommes déjà infectés, la rareté de l'utilisation du préservatif dans les couples mariés font que les mêmes progrès ne s'observent pas, ou pas encore, chez les femmes. A Singapour, les programmes mis en place sur le modèle thaïlandais semblent avoir anticipé le développement de l'épidémie et permis un certain contrôle avant que la situation ne devienne dramatique.

Dans certains des pays africains les plus touchés, différentes études ont montré depuis quelques années les succès possibles des programmes de prévention et, dans le cas de l'Ouganda, une baisse sensible de l'incidence chez les adolescentes et les femmes jeunes. L'étude réalisée dans la région de Mwanza, en Tanzanie, a montré une réduction de 40 % de l'incidence du VIH sur deux ans, à la suite d'une intervention basée sur le renforcement des structures locales de traitement des MST. A l'inverse, on a vu se produire au cours des deux dernières années de nouvelles explosions épidémiques au Botswana et en Afrique du Sud. Dans cette conférence, marquée par les polémiques sur la disponibilité des traitements antiviraux dans les pays pauvres, les résultats de l'analyse coût-efficacité du programme testé dans la région de Mwanza sont passés assez inaperçus. L'intervention a coûté 65 000 dollars, dans une zone de 150 000 habitants, soit 45 cents par habitant. Par infection par le VIH évitée, le coût était de 250 dollars, et d'environ onze dollars par année de vie en bonne santé gagnée. Encore trop cher ?

Parmi les pays peu touchés, certains pourraient voir basculer la situation dans un avenir proche. En Europe de l'Est, après la Pologne à la fin des années 80, l'Ukraine a vu se produire plusieurs milliers de cas d'infection chez des toxicomanes de plusieurs ports de la mer Noire en quelques mois en 1995. Les taux d'incidence de la syphilis ont doublé de 1994 à 1995 en Russie, en Biélorussie, en Moldavie et au Kazakhstan. L'extension de l'épidémie n'est donc que trop prévisible, même s'il est actuellement impossible d'en deviner la taille

Parmi les pays peu touchés, certains (par exemple en Europe de l'Est) pourraient voir basculer la situation dans un avenir proche.

future et le modèle qu'elle suivra. Elle pourrait être aussi contenue, à condition, évidemment, d'intervenir rapidement.

La pandémie est devenue extraordinairement complexe et fragmentée. Elle se compose d'une multitude d'épidémies qui se distinguent par les caractéristiques démographiques, socio-économiques et comportementales des populations touchées. Leurs vitesses de progression et leurs potentiels de

développement dépendent de ces caractéristiques, mais aussi de la qualité et de l'importance des interventions mises en œuvre. Les bouleversements sociaux, la montée rapide des MST, et l'existence de foyers épidémiques parfois déjà importants, font que plusieurs pays sont actuellement dans une situation d'extrême vulnérabilité. Entre la Chine, l'ex-URSS et une grande partie de l'Inde, cette situation concerne environ deux milliards

d'habitants de la planète. L'avenir de la pandémie dépendra pour une grande part de la précocité ou du retard des interventions dans ces pays.

1. « The status and trends of the global HIV/AIDS pandemic symposium final report », Vancouver, 5-6 juillet 1996.

Sida et développement : l'impossible changement de paradigme ?

La très grande majorité des personnes actuellement contaminées par le VIH dans le monde vivent dans des pays en développement (Afrique, Asie, Amérique latine, Caraïbes). Ce nombre continue de progresser rapidement, tandis qu'il tend globalement à se stabiliser dans les pays riches. Si l'Afrique a été frappée la première et la plus cruellement, ce n'est pas sous l'effet d'une « malédiction » singulière. L'Asie de la misère est en passe de la rattraper. L'Amérique latine s'engage sur le même chemin. Quant aux populations pauvres et exclues des pays riches, elles sont tout aussi durement touchées.

Les travaux du symposium satellite « *The status and trends of the global HIV/AIDS pandemic* » qui s'est tenu parallèlement à la conférence ont, une fois encore, confirmé que certaines situations collectives favorisaient la progression de l'épidémie – ou plutôt des épidémies, car celle-ci revêt de multiples figures locales¹. Certes, le sida n'est pas une maladie spécifique du sous-développement et de la pauvreté. Néanmoins, la dimension exceptionnelle que prend l'épidémie dans les pays défavorisés et le caractère dramatique des conséquences humaines qu'elle y entraîne reflètent la misère et la violence que subissent trop souvent ces régions du monde. Partout où des communautés sociales se désagrègent et perdent leurs repères culturels, partout où des êtres humains sont jetés sur les routes ou livrés à des expédients

pour subvenir à leurs besoins et à ceux de leur famille, partout où des femmes ne sont pas maîtresses de leur corps, allant jusqu'à devoir en faire une ressource pour survivre, lorsque, enfin, la force brutale autorise toutes les oppressions, le VIH trouve le terrain idéal à sa propagation.

Bien évidemment, la lutte contre l'épidémie passe par la découverte de vaccins et de moyens de traitement efficaces, par une meilleure information sur la maladie et l'accès aux moyens de s'en prémunir, par une prise en charge médicale des personnes atteintes. Mais les effets de ces actions resteront bien limités si l'on ne peut agir sur les conditions collectives – économiques, sociales, culturelles – qui déterminent, pour une large part, l'exposition des individus au risque de contamination par le VIH et leur vulnérabilité aux conséquences de la maladie, pour eux-mêmes et pour ceux qui les entourent.

Rien de bien nouveau dans un tel constat. Mais on ne peut s'en tenir là ! On ne peut attendre du « développement » – si lent, si inégal et contrarié par tant d'obstacles – la solution au sida. Il faut pouvoir agir à l'échelle locale et dès maintenant, mais sans perdre de vue les racines du problème que l'on cherche à résoudre. Les « conduites à risque », tout comme les contrecoups sociaux et économiques de la maladie, sont, dans une large

Claude Raynaut
(CNRS, université de Bordeaux II)

mesure, la manifestation de situations de vie que ne maîtrisent pas les individus. Pour changer, ceux-ci réclament non seulement de l'information, des conseils, des préservatifs ou des médicaments, mais aussi un appui pour trouver de nouvelles réponses, qui soient compatibles avec les incitations et les contraintes auxquelles ils sont soumis et dont ils ne peuvent se libérer par leurs propres moyens. Cela signifie qu'un énorme effort doit être accompli pour prendre en compte les dimensions collectives de l'épidémie et de sa dynamique. On ne pourra y parvenir qu'à travers une meilleure compréhension des réalités concrètes que vivent les personnes auxquelles on s'adresse. Cela implique une capacité à analyser des situations diverses et complexes, et à tirer de leur observation quelques principes d'interprétation de portée générale. Il ne s'agit de rien d'autre que d'une démarche scientifique de construction de connaissances, qui est le préalable incontournable à toute pratique qui se veut efficace. On ne procède pas autrement dans le domaine des sciences biologiques et cliniques. Qu'en est-il dans le champ des sciences sociales ?

La conférence pouvait permettre de faire le point à ce sujet et, plus particulièrement, de

Un énorme effort doit être accompli pour prendre en compte les dimensions collectives de l'épidémie et de sa dynamique.

noter les avancées accomplies dans une compréhension – fine et circonstanciée, et non plus seulement globale et indifférenciée – des liens que la propagation de l'épidémie entretient avec la pauvreté et le sous-développement. Les conclusions que l'on peut en tirer sont, à tout le moins, nuancées.

Il est incontestable qu'au cours de cette manifestation une place non négligeable a été faite aux pays en développement. Le thème « *VIH et développement* » a été traité en séance plénière par Josef Decosas, qui a clairement rappelé combien, au-delà d'une approche strictement économiste, les liens entre les deux phénomènes étaient étroits (voir p. 43). Un atelier « *Sida et développement* » a été organisé, au cours duquel ont été présentées six interventions orales concernant l'Afrique, l'Amérique latine et l'Inde. Une table ronde a réuni un certain nombre de discutants autour de la question de l'inégalité et des dimensions politiques de l'épidémie. De nombreux chercheurs et praticiens de terrain venus d'Afrique et d'autres pays du Tiers-Monde participaient à la conférence.

Un déficit d'analyses concrètes

Certes, d'un point de vue formel, les conditions semblaient réunies pour que le lien entre l'épidémie de sida et les situations économiques, sociales, culturelles, complexes et diverses, que vivent les populations des pays en « développement » soit analysé avec toute l'attention que le sujet mérite. Malheureusement, le contenu de la grande majorité des interventions était loin de répondre à l'ampleur de l'enjeu. Une fois encore, c'est une approche instrumentaliste qui a dominé presque partout : emprisonnée dans une vision étroite des pratiques individuelles et de ce qui peut conduire à leur transformation. Une fois encore, « *éducation* », « *information* » et « *accès aux préservatifs* » – conjugués autour de l'objectif du « *changement des comportements* » – ont été les incontournables mots clefs autour desquels, dans leur grande majorité, se sont rangées les présentations dites de science sociale. S'agissant des personnes atteintes, le témoignage des personnes porteuses du VIH et l'invocation des « *dynamiques communautaires* » ont tenu lieu le plus souvent d'analyse sociologique. On ne peut s'empêcher de percevoir là l'écho persistant de notions qui, ailleurs, sous-tendent le discours tenu sur le « *marché* » et sur la façon dont on peut en améliorer le fonctionnement en informant et formant les consommateurs, en les encourageant à s'organiser pour défendre leurs intérêts et en leur fournissant des marchandises adaptées à leurs préférences. Ce modèle ne permet déjà que très partiellement de comprendre le com-

portement des acteurs économiques dans les sociétés industrielles ; à plus forte raison est-il inadéquat dans des sociétés pauvres, non encore totalement investies par les rapports marchands, et dans des domaines de la vie sociale – la sexualité, les relations entre hommes et femmes, les rapports de domination et de dépendance – qui touchent aux fondements même de l'existence individuelle et de l'organisation collective.

Certes, ici et là, quelques interventions sont venues rompre ponctuellement cette uniformité. Du point de vue de la modélisation ou de l'analyse descriptive, on retiendra les

On ne manque pas de travaux de terrain, susceptibles de renouveler la compréhension des dynamiques culturelles, sociales et économiques liées au sida.

présentations orales de J. Hancock, sur le Kenya², de F. Nalugoda³ et de J. Konde-Lule⁴, sur l'Ouganda, qui se sont efforcés d'établir – en amont et en aval – les liens entre la dynamique de l'épidémie et un certain nombre de facteurs démographiques ou socio-économiques. Dans un poster⁵, Alan Whiteside a développé, pour sa part, la notion de « *vulnérabilité communautaire* » déjà exposée ailleurs, notamment par Daniel Tarantola⁶. Bien qu'utiles, ces analyses demeurent cependant d'un niveau très général et ne font guère avancer la compréhension fine des processus sociaux concrets (d'ordres matériel et immatériel) qui, de façon variable selon les réalités locales, génèrent des situations plus ou moins propices à la circulation du virus et commandent des réponses collectives différentes à la maladie.

En fin de compte, la surabondance du matériel présenté à la conférence sous la rubrique des sciences sociales et à propos des pays en développement ne peut dissimuler un constat : celui d'une quasi-incapacité à produire, en relation avec le sida, une analyse qui tienne compte des réalités concrètes du « *sous-développement* ». Ce faisant, on tourne le dos à trente ans de réflexions sur ce concept et de recherches qui se sont efforcées de répondre à des questions sur les processus du changement social qui sont à l'œuvre dans ce contexte. Cette amnésie, cette incapacité à s'inscrire dans un mouvement continu de production de connaissances, ne peut qu'être préjudiciable à la recherche de solutions concrètes aux problèmes que pose la lutte contre le sida.

Certes, au cours de la conférence, quelques voix se sont élevées – celles de R. Parker et de J. Decosas en séance plénière, celle de P. Farmer au cours d'une table ronde – pour

rappeler la nécessité impérieuse de « *changer de paradigmes* ». Mais le décalage est grand entre ces déclarations de nature théorique, dont il n'est pas dépourvu de sens qu'elles puissent s'exprimer dans un tel forum international, et l'image réductrice que la recherche donne d'elle-même dans l'exposé de ses résultats concrets. Et pourtant, notamment en Afrique, on ne manque pas de travaux de terrain en profondeur, menés sur d'autres bases conceptuelles et méthodologiques, qui sont susceptibles de renouveler la compréhension des dynamiques culturelles, sociales et économiques associées au sida.

Pourquoi sont-elles, pour la plupart, absentes des grandes conférences ? Cela traduit-il une sélection délibérée de la part des organisateurs ? Y a-t-il une élimination par l'argent, entraînée par le coût très élevé de la participation à ces manifestations ? Certains chercheurs, parmi ceux qui auraient le plus à dire, refusent-ils de se plier à une discipline de présentation qui les obligerait à simplifier outrageusement l'exposé de leurs résultats ? En toute hypothèse, il n'est pas acceptable qu'un large pan de la recherche en sciences sociales soit ainsi réduit au silence. On ne peut se contenter de le déplorer, en leitmotiv, conférence après conférence. Il est indispensable que les chercheurs en sciences sociales s'organisent scientifiquement et concrètement pour faire désormais entendre leur voix dans la diversité et la richesse de ses expressions. La prochaine conférence sur le sida en Afrique, qui se tiendra à Abidjan en 1997, en fournira une prochaine occasion. Il faut y penser dès maintenant. ■

1. « *The status and trends of the global HIV/AIDS pandemic symposium final report* », Vancouver, 5-6 juillet 1996.

2. J. Hancock et al., « *The macroeconomic impact of HIV/AIDS in Kenya* », WeD 360.

3. F. Nalugoda et al., « *Household and community factors related to HIV dynamics in rural Uganda* », WeD 361.

4. J. K. Konde-Lule et al., « *The impact of AIDS on families in Rakai district, Uganda* », WeD 363.

5. S. Scherbakov et al., « *Living with HIV/AIDS in present Russia: men's survey* », WeD 376.

6. D. Tarantola, « *Vulnérabilité communautaire face au sida* », *Sociétés d'Afrique & sida*, 1994, n° 3, p. 4-5.

7. Collectif, « *Des chercheurs interrogent : comment participer à la XI^e conférence internationale sur le sida ?* », *Sociétés d'Afrique & sida*, 1996, n° 13, p. 14.

Développement et VIH : de cause à effets

En séance plénière, Josef Decosas a fait une intervention remarquée sur le thème « Sida et développement ». A la fois cause et conséquence d'un manque de développement, le sida est pour lui un « indicateur d'un développement social inégal ou déséquilibré ». Josef Decosas, bon connaisseur de la question du sida dans les pays pauvres¹, va développer cette idée à partir d'une difficile synthèse des acquis de la recherche dans ce domaine, grâce à un questionnement rigoureux et argumenté sur un certain nombre de pseudo-évidences, tel le fait de savoir si l'épidémie joue effectivement un rôle de frein dans le processus de développement.

Pourquoi 15 % des adultes en Ouganda sont-ils atteints contre 0,15 % au Danemark ? Cet écart ne peut pas être attribué aux seules différences de comportements sexuels. D'autres facteurs sont en jeu, d'ordres biologique (existence de MST non traitées), culturel (différence d'âge entre partenaires sexuels) et structurel (migrations). Ils montrent que le déficit de développement est un marqueur de la progression de l'épidémie. L'histoire de la construction du barrage d'Akosombo au Ghana, dans les années 60, est riche d'enseignements sur le lien entre développement, migrations et sida. Les travaux du barrage, les énormes déplacements de population occasionnés ont favorisé une prostitution massive. Au plan local, cette prostitution a entraîné une réelle prospérité économique ; elle a, ensuite, été à l'origine d'une diffusion particulièrement forte du VIH, puis, finalement, d'une stagnation économique, lorsque les prostituées, malades, ont cessé de travailler. Aujourd'hui, la prostitution n'est plus une stratégie de survie chez les jeunes femmes de la région, et la prévalence du VIH, chez ces femmes, est similaire à ce qu'on observe ailleurs dans les pays. « Il est difficile d'établir le mécanisme

d'association entre les questions de développement et le VIH », en conclut Decosas, surtout quand « les causes et les conséquences sont séparées l'une de l'autre par une génération ».

D'autres exemples existent en Asie, qui montrent l'impact d'un « développement industriel parfois inégal et prédateur » sur les mouvements migratoires pour des populations jeunes déstabilisées par l'apparition d'une économie monétarisée. Ces exemples montrent que l'impact du (sous-)développement sur le VIH est tout sauf mécanique. Pour Decosas, éloigné des analyses parfois sommaires sur la mondialisation économique et le positionnement de la Banque mondiale face à l'épidémie, ce sont les modes de développement choisis qui permettent de comprendre la dynamique de l'épidémie.

Un impact sélectif

Le VIH a-t-il un impact sur le développement ? Cette question n'a de sens que si cet impact est mesurable, si l'on dispose d'instruments de mesure comparables pour d'autres fléaux et si la décision politique tient compte, de manière rationnelle, de tout cela. Selon Decosas, « rien de tout cela n'est établi ». Et d'expliquer que ce n'est qu'avec le recul du temps qu'on a pu apprécier le rôle de la peste dans la chute du féodalisme, puis de la syphilis dans le déclin de l'aristocratie et l'apparition de la bourgeoisie marchande de l'ère victorienne. Parler d'ores et déjà de dévastation économique causée par le sida serait donc abusif, ou pour le moins prématuré. Decosas cite les travaux d'économistes de la Banque mondiale en Afrique (Mead Over en Tanzanie, Jill Armstrong en Ouganda) et leurs difficultés à mesurer de manière significative l'impact macroéconomique du sida. Dans une recherche menée dans 51 pays, d'autres chercheurs n'ont pas trouvé d'impact mesurable du sida sur le taux de croissance du PNB.

Par contre, l'épidémie peut, dans certains cas, avoir un impact macroéconomique positif,

Mathieu Verboud
(Arcat-sida/le Journal du sida), d'après
Josef Decosas (ex-GPA/OMS, ACIDI et GTZ)

« ce qui ne devrait pas surprendre », pour qui connaît l'effet de relance économique des guerres. Pour mieux apprécier l'impact du sida sur le développement, d'autres approches existent. Au travers de l'analyse microéconomique, au niveau des foyers, des chercheurs mettent en évidence une dégradation du ratio producteur-consommateur, une féminisation de la pauvreté et une inéquité croissante dans la distribution de la richesse qui sont, selon Decosas, « parmi les effets les plus significatifs du VIH sur le développement ». Les études sectorielles, menées par la FAO, montrent l'impact sélectif de l'épidémie selon les types de systèmes agraires. L'analyse de l'évolution de l'Index de développement humain (IDH) du PNUD, qui conjugue les indicateurs économiques avec d'autres variables (niveau d'éducation, espérance de vie à la naissance, etc.), est un nouvel outil pour apprécier l'impact du VIH sur le développement. En Zambie, un pays de forte prévalence, des études ont montré une réduction de 20 % de l'IDH, du fait de l'épidémie, par rapport aux prévisions. « Au vu des taux de progression estimés de l'IDH, cela correspond à un recul de dix ans dans le développement. »

Eu égard aux relations complexes entre les modes de développement économique et social et le sida, « il nous faut accepter que les réponses élaborées face au sida tiennent compte de l'expérience accumulée dans la pratique du développement ». Cela suppose de tempérer notre désir d'une réponse globale et unifiée face au sida, dans la mesure où le développement ne se conçoit pas partout de la même manière. Pour Josef Decosas, chaque pays est en fait maître des décisions à prendre, qu'il s'agisse d'acheter des mines anti-personnel ou des préservatifs. « Aucun bailleur de fonds extérieur ne peut changer les priorités d'un tel gouvernement. »

Parler d'ores et déjà de dévastation économique causée par le sida apparaît abusif, ou pour le moins prématuré.

1. On peut lire ses plus récents articles dans le numéro « Spécial Afrique » du Journal du sida, juin-juillet 1996.

Allaitement artificiel *versus* maternel : la leçon révolutionnaire de Soweto

Oui, l'allaitement au sein doublerait le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant, et la transmission augmenterait significativement avec la durée de celui-ci. Non, l'allaitement artificiel dans un contexte africain défavorisé ne provoquerait pas d'augmentation de la morbidité et de la mortalité infantiles. Oui, les femmes vivant avec le VIH sont prêtes à consentir d'importants sacrifices pour éviter de transmettre le VIH à leur enfant par l'allaitement au sein. Conclusion : l'allaitement artificiel peut donc constituer une réponse appropriée au défi considérable que fait peser sur la vie des enfants des pays en développement le fait que le VIH soit transmis par le lait maternel.

Glenda Gray, jeune pédiatre et militante active durant les années de lutte contre la ségrégation raciale en Afrique du Sud, n'a pas froid aux yeux. Avec conviction, elle assène sans trembler les résultats d'une étude qui va désormais partiellement changer la donne d'un débat totalement figé et pourtant d'une importance considérable. Un débat qui semblait jusqu'alors se résumer en des termes aussi terribles que clairs pour une mère séropositive : soit transmettre le VIH à son enfant en l'allaitant, soit prendre le risque de le voir succomber à la malnutrition et aux maladies infectieuses sévères du jeune enfant. En effet :

- d'une part, le lait maternel est considéré comme étant vital à la survie des enfants partout où les maladies infectieuses et la malnutrition apparaissent comme des véritables tueurs d'enfants en série – c'est-à-dire partout dans le monde en développement ;
- mais, d'autre part, le risque de transmission du VIH par le lait maternel est désormais bien établi, et se révèle être élevé, puisque la principale méta-analyse menée à ce jour¹ montrait qu'au risque de transmission pendant la grossesse et l'accouchement, d'environ 20 %, doivent être ajoutés 14 % liés au risque de transmission par le lait maternel. Face à cette situation, jusqu'à une période récente, la plupart des voix dites autorisées dans le monde de la santé publique et les ar-

dents militants de l'allaitement maternel se rejoignaient pour considérer que partout dans le monde en développement, de façon uniforme, s'appliquait une seule et unique recommandation, valable même dans les situations de haute prévalence du VIH : hors l'allaitement par le sein, point de salut ; un allaitement au sein qui devait être prolongé le plus longtemps possible, au moins jusqu'à l'âge de deux ans (avec allaitement au sein exclusif jusqu'à six mois).

Le travail mené par Glenda Gray et son unité de recherche périnatale sur le VIH, du très réputé hôpital Baragwanath, de Soweto, en collaboration avec l'Institut national de virologie de Johannesburg², vient ébrécher le dogme selon deux angles d'attaque.

Tout d'abord, la part liée à l'allaitement au sein dans la transmission du VIH de la mère à l'enfant serait encore plus importante que celle généralement admise, puisqu'elle serait d'environ 50 %, un chiffre d'ailleurs déjà évoqué par certains dès la conférence de Berlin en 1993. L'allaitement artificiel peut donc jouer un rôle considérable dans la réduction de la transmission verticale du VIH. Et ce d'autant plus qu'il pourrait permettre d'annuler l'effet négatif de rattrapage que pourrait induire l'allaitement au sein, après une éventuelle intervention se révélant efficace pour réduire la transmission durant la grossesse ou l'accouchement.

Par ailleurs, sans être réellement la première à le dire, Glenda Gray souligne que la durée de l'allaitement au sein serait un facteur important dans la transmission par le lait maternel, alors que l'on avait plutôt tendance à penser, jusqu'alors, que la transmission par le lait s'effectuait essentiellement dans les premiers jours de vie de l'enfant, notamment par le colostrum.

Ensuite, dans le contexte qui est celui de cette étude et dans la durée de suivi de celle-ci, « *les enfants nourris au lait artificiel ont grandi de la même manière que ceux allaités au sein, et il n'a pas été constaté d'augmentation de l'incidence des infections digestives et respiratoires ainsi que des hospitalisations... L'allaitement artificiel peut se révéler sans danger dans un contexte africain urbain défavorisé.* » Information majeure qui tend à montrer que les effets dévastateurs des alterna-

Eric Chevallier
(Onusida*)

tives à l'allaitement au sein ne sont pas toujours à craindre.

Pour autant, faut-il prendre pour argent comptant les conclusions de Glenda Gray ? Bien évidemment, non ! Premièrement parce qu'il ne s'agit que d'une seule étude, non randomisée, ayant porté sur 163 « paires mère-enfant », et qu'à l'évidence d'autres travaux sont nécessaires pour confirmer, infléchir ou infirmer ces résultats. Les événements tragiques du Rwanda ont eu comme conséquence indirecte – comparativement bien mineure – de ne pas permettre à l'équipe de Philippe Van de Perre d'entreprendre l'étude qu'elle s'appropriait à mener dans ce domaine, mais, heureusement, le travail coordonné au Kenya par Ruth Nduati devrait enrichir sensiblement nos connaissances dans ce domaine.

Deuxièmement parce qu'il serait stupide de substituer un dogme globalisant à un autre. N'est pas forcément bon pour l'ensemble du monde en développement ce qui est bon pour Soweto, où le contexte est tout de même très particulier, à la fois parce que le taux de mortalité infantile déclaré est inférieur à 50 pour 1 000, c'est-à-dire extrêmement bas comparé à ceux retrouvés habituellement en Afrique, et parce que le revenu par habitant en Afrique du Sud reste largement supérieur à celui de la plupart des pays du continent.

Mais il n'en reste pas moins que cette étude est très stimulante. Tout d'abord parce que sans être ni la seule ni la première à le faire, elle ouvre une brèche beaucoup plus substantielle dans un débat qui semblait totalement glacifié. Ensuite, parce qu'elle met le doigt sur un point crucial : le monde en développement n'est pas un monolithe parfaitement homogène au sein duquel devraient s'appliquer des recommandations uniformément applicables. Peut-on réellement préconiser les mêmes politiques et pratiques dans les zones rurales du Malawi et d'Haïti, et à Bangkok, Rio de Janeiro, Gaborone, ou Johannesburg ? Dans l'absolu, et dans un refus estimable d'une « santé à plusieurs vitesses », sans doute que oui. Mais dans la réalité d'aujourd'hui ?

Plus important encore, cette étude rappelle que, même si l'allaitement reste globalement –y compris dans les pays industrialisés–, et pour de multiples raisons d'ordre psychoaffectif ou médico-nutritionnel, le mode électif d'alimentation du nourrisson et du jeune enfant, les femmes veulent et doivent pouvoir choisir la méthode de leur choix en fonction de

leur propre environnement et de leur situation individuelle. Le rôle des professionnels sanitaires et sociaux ne devrait pas consister, dans un domaine aussi sensible, à donner des avis ou à émettre des recommandations, mais plutôt à permettre aux mères (et, lorsque cela est possible et approprié, conjointement avec les pères) de faire des choix éclairés. ■

* Cet article a été rédigé à titre personnel et n'est pas censé représenter la position d'Onusida. L'auteur remercie Joseph Saba pour ses conseils amicaux et éclairés.

1. David Dunn et al., *Lancet*, 1992.
2. G. Gray et al., « The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV-1 in Soweto, South Africa », *ThC* 415.

Impact économique de l'épidémie dans les pays en développement

Il est devenu clair qu'il existe deux épidémies distinctes et deux réponses distinctes, celle des pays développés et celle des pays en développement, et que la distinction tient aux ressources mises en jeu. Il apparaît également que les moyens mobilisés pour la lutte contre le sida, en particulier les financements des bailleurs en direction des pays en développement, diminuent et vont continuer à baisser.

Une des questions clés consiste à connaître la provenance des ressources destinées à lutter contre l'épidémie. L'argument qui s'impose actuellement est que le rôle du secteur privé sera de plus en plus important, mais cette hypothèse est-elle réaliste ? Que peut faire le secteur privé, et que fera-t-il ? Il faut remarquer d'emblée que la plupart de ceux qui assistaient à la conférence ne savaient même pas ce qu'est le secteur privé. Pour nombre d'entre eux, cela consistait en :

- Des organismes patronnant la conférence dont les noms figuraient sur tous les documents officiels. Dans le cas de Vancouver, six compagnies, nommément Boehringer Ingelheim, BMS, Direct Access Diagnostics, Glaxo-Wellcome, MSD et Roche, pouvaient figurer à ce titre et bénéficiaient d'une page dans le programme. Quarante-deux autres compagnies étaient mentionnées, soit comme patronnant l'événement, soit comme fournisseurs.

- Des stands d'exposition, des sessions parallèles et du financement de frais de congrès. Dans le hall d'exposition de la conférence se trouvaient les stands d'un grand nombre de sociétés, des plus sophistiqués aux plus simples. Toutes avaient des produits à vendre, certaines étant même la cible de manifes-

tants ou d'activistes. De nombreux laboratoires pharmaceutiques ont également organisé des sessions parallèles et satellites dans le but d'informer le personnel médical (et de lui vendre leurs produits), allant souvent jusqu'à financer les frais de congrès.

Finalement, le programme de la conférence n'a accordé qu'une petite place au secteur privé. Il y a eu une seule session orale et de nombreux posters sur le thème du « Sida sur le lieu de travail ». L'accent était mis sur le rôle du lieu de travail dans la dissémination de l'information et sur les moyens de sensibiliser les employeurs. Le message est simple (peut-être trop simple) : le lieu de travail tient une place importante dans la vie des gens, et dans ce lieu le travail d'information est efficace (au moins pour toucher les gens – si cela peut être considéré comme un critère d'efficacité) ; il est possible de convaincre les employeurs d'apporter leur soutien et cela devrait être leur intérêt de le faire. Cependant, les raisons pour lesquelles cela se produit ne sont pas toujours claires.

Peut-être devrait-on commencer par se demander si le sida est un problème pour le secteur privé ? Cela dépend si l'on considère le secteur privé comme un producteur, un employeur ou un acteur institutionnel et citoyen.

Le sida engendre-t-il une perte de productivité ?

Le sida sera un problème s'il réduit la productivité. Est-ce le cas ? Intuitivement, la réponse serait oui. La morbidité et la mortalité seront en augmentation ; les travailleurs malades ne travaillent pas aussi bien que ceux qui sont en bonne santé, et les travailleurs décédés ne travaillent plus du tout. Cependant, si l'on veut observer un impact sur la

Alan Whiteside (université de Natal, Durban, Afrique du Sud)

productivité, il faut d'abord que les travailleurs malades viennent au travail et produisent moins qu'à l'habitude, ou bien qu'ils prennent des congés de maladie supplémentaires ; ensuite, si les travailleurs décèdent, qu'ils ne puissent être remplacés durant un certain temps ou bien que leurs remplaçants soient moins qualifiés ou moins expérimentés et, de fait, que la productivité soit en baisse. Si ces conditions ne sont pas réunies, le sida peut n'avoir que peu d'impact sur la productivité et nous devons chercher d'autres effets sur les entreprises.

L'impact sur la productivité dépendra aussi des personnes atteintes dans l'entreprise ainsi que de la facilité à retrouver des compétences identiques. Il faut noter que dans les économies de la plupart des pays en développement, il y a un surplus de main-d'œuvre non qualifiée ou peu qualifiée. Il est donc peu probable que le recrutement de la main-d'œuvre soit un problème à ce niveau ; pour certains emplois, il suffit de prendre le premier demandeur d'emploi qui fait la queue à la porte de l'usine. Ce n'est pas forcément le cas pour les postes qualifiés, particulièrement en Afrique, où les stocks comme les flux de ce type de main-d'œuvre sont faibles.

Il apparaît évident que, dans les pays en développement, où l'épidémie est très présente, la morbidité et la mortalité sont en hausse. Cependant, les sources d'information sont limitées et, d'ailleurs, aucune nouvelle donnée n'a été fournie à Vancouver, ce qui signifie qu'il n'existe toujours pas de terrain solide sur lequel appuyer un travail de sensibilisation. Cela amène-t-il à un effet mesurable sur la productivité ? La Banque mondiale a tenté ré-

Au Kenya, les coûts de formation et de recrutement des nouveaux employés représentent plus de la moitié du coût occasionné par les décès dus au sida.

commencement de considérer l'impact du sida sur les entreprises africaines dans cinq pays, à l'aide de techniques économétriques. Les résultats sont ambigus. On a découvert que dans les pays où l'épidémie est sévère, le taux de mortalité a augmenté (il est de près de 2,4 % en Zambie): pour autant, aucun effet sur la productivité n'a pu être mesuré. La chose la plus significative est que dans la plupart des pays, les entreprises ont pu remplacer la main-d'œuvre ou bien n'ont pas souhaité le faire. Dans les cinq pays, on observe que le taux de remplacement ou l'offre de recrutement sont d'autant plus élevés que le niveau de qualification et la situation dans la hiérarchie sont élevés.

La conclusion est que le sida affecte probablement la productivité mais qu'il est très difficile de le mesurer, pour les raisons suivantes:

- les entreprises ajustent leur production et leurs décisions en matière d'investissement;
- la diminution des effectifs signifie que la main-d'œuvre employée se réduit et que les employés malades ou séropositifs peuvent faire partie des premiers à quitter l'entreprise;
- les employés, quoi qu'il en soit, ont droit à un congé de maladie; or, une fois que celui-ci est utilisé, ils quittent généralement leur emploi;
- nous vivons dans un monde où il y a un surplus de main-d'œuvre.

Il est cependant important de noter que:

- nous tentons de mesurer l'effet sur la productivité dans des environnements où l'épidémie de VIH n'a pas atteint son apogée et où l'épidémie de sida est encore à venir;
- les entreprises qui ferment à cause du sida ne sont plus là pour être comptabilisées, bien qu'en termes macroéconomiques, cela ne compte pas du moment qu'elles sont remplacées;
- l'effet sur la productivité peut être ressenti en dehors des entreprises, que ce soit dans l'administration, dans le secteur agricole, les ménages, et cela peut avoir des conséquences plus importantes.

L'épidémie de sida est susceptible d'avoir d'autres types d'effets sur le secteur des entreprises, et ceux-ci sont liés aux coûts plutôt qu'à la productivité. Cependant, comme observé plus haut, si la productivité est une fonction du rendement et du coût de la production, alors ces coûts croissants réduiront potentiellement la productivité par unité de capital et rendront les entreprises moins compétitives.

Si le coût de la protection sociale augmente, alors le coût de la production augmentera. Sont inclus dans la protection sociale les soins médicaux pour les employés et leur famille, l'aide pour les funérailles, la retraite anticipée, l'assurance, le logement, la formation et le recrutement.

Il faut distinguer les entreprises qui fournissent de véritables soins médicaux de celles qui cotisent aux systèmes d'assurance maladie. De nombreuses entreprises offrent des soins médicaux sur le lieu de travail; celles-ci peuvent aller d'une unité de premiers soins à des hôpitaux de type tertiaire dotés d'un plateau technique conséquent. C'est tout particulièrement vrai pour les entreprises opérant dans des régions reculées. En général, les personnes à charge des travailleurs bénéficient aussi de soins. On s'attend à ce que le coût des soins fournis s'élevé au fur et à mesure de l'augmentation du nombre de cas de sida.

Les systèmes d'assurance médicale peuvent également voir leurs coûts augmenter avec la croissance de l'épidémie. Cependant, il est possible d'intervenir sur les cotisations versées ou sur les prestations reçues. Bien sûr, c'est l'Etat ou le ménage qui en subira le poids...

Dans de nombreux pays, les employeurs fournissent une aide matérielle significative dans l'éventualité du décès d'un employé ou d'un membre de son foyer. Ces coûts risquent fort d'augmenter.

Enfin, le travail effectué par Aidsmap au Kenya montre que les coûts de formation et de recrutement des nouveaux employés représentent plus de la moitié du coût occasionné par les décès dus au sida.

L'environnement économique

Il est également probable que le sida aura un effet (non mesurable) sur l'environnement économique. Le secteur privé a la capacité de répondre mais le gouvernement, avec les avantages dont bénéficient ses employés, son incapacité à substituer le capital au travail et sa dépendance à l'égard des fonctionnaires, peut être touché plus sévèrement. Cela devrait affecter le climat économique, du fait d'une gestion gouvernementale devenue moins efficace.

Le sida peut avantager certaines entreprises, notamment les entreprises pharmaceutiques. Comme le hall d'exposition de Vancouver l'a d'ailleurs montré, il existe toute une indus-

trie du sida, qui permet de faire vivre de nombreuses personnes.

Pour beaucoup, le sida représente une priorité essentielle pour la société. L'action publique peut accroître l'image citoyenne des entreprises, et, en même temps, peut servir à déstigmatiser et à normaliser la maladie dans les perceptions publiques.

Le sida est important pour les jeunes, qui sont les consommateurs de demain. L'implication du milieu des affaires dans la lutte contre le sida peut permettre une augmentation du chiffre d'affaire par le biais d'opérations de marketing bien ciblées, tout en fournissant une aide précieuse aux initiatives mises en place en matière de sida et en faisant connaître le sida à des secteurs de la société qui, autrement, ne se seraient pas engagés.

Beaucoup de ces problèmes ont été abordés lors de la réunion de deux jours qui s'est tenue juste avant la conférence: la *Réponse mondiale des entreprises au sida*. Cette réunion était organisée par MediTech Media Ltd, et parrainée par la Canadian AIDS Society, Glaxo-Wellcome, Levi Strauss Inc, MediTech Media, les Brasseries Molson, Philip Morris, Miller et Nora Beverages. Il y a eu environ quarante participants, venus majoritairement des Etats-Unis et du Canada, et, malheureusement, trois seulement issus des pays en développement.

Dans la plupart des pays, l'étendue complète de l'épidémie de sida est encore à venir. En revanche, l'épidémie de VIH est vraisemblablement sous contrôle dans les pays de l'Ouest, le nombre de nouveaux cas de VIH y étant stable, et même en déclin dans certains pays. De plus, il y aura moins de cas de sida que prévu du fait que l'épidémie ne s'est pas propagée aussi loin ni aussi vite que prévu – en partie grâce au changement des comportements. Le centre de l'épidémie de VIH se déplace vers des groupes plus marginalisés. Dans le Tiers-Monde, l'épidémie de VIH n'a pas encore atteint son apogée, et l'impact total de l'épidémie de sida ne se ressentira que dans plusieurs décennies.

Il a été suggéré que le sida doit être pris en compte dans les stratégies des entreprises, non pas comme une maladie unique en son genre, mais plutôt comme une maladie chronique parmi d'autres. C'est peut-être particulièrement le cas pour les pays de l'Ouest, où le développement récent de médicaments peut, si on y met le prix, faire de l'infection par le VIH une maladie à long terme, chronique, mais que l'on sait traiter.

Dépistage

Bien que les sociétés aient pu, à titre individuel, et dans certaines circonstances, plaider en faveur d'un dépistage d'employés en

cours de recrutement, cette démarche n'est pas souhaitable, et ce pour un certain nombre de raisons :

- dépister, c'est tester la possibilité d'une future maladie : le critère ne devrait pas être le statut VIH d'une personne, mais sa capacité à exercer sa fonction ;

- avec l'arrivée du dépistage génétique, le spectre des maladies futures potentiellement dépistables augmente et cela pose des questions sur les limites à ne pas dépasser ;

- le fait que certaines sociétés aient recours au dépistage aboutit à une sélection inéquitable, ce qui pourrait signifier que les personnes séropositives, ou qui s'estiment à risque, recherchent un emploi auprès d'entreprises qui n'ont pas recours au dépistage, augmentant ainsi les coûts potentiels de ces dernières.

Grandes entreprises contre petites

Trois types d'entreprises ont été abordés : les grandes entreprises, essentiellement présentes dans les pays de l'Ouest, les multinationales et les petites entreprises. Celles-ci ne peuvent répondre que de manière limitée aux besoins des employés malades, soit par manque de ressources financières, soit par manque de personnel immédiatement disponible pour assister les personnes souffrant de maladies chroniques ; ces entreprises se trouvent dans le plus grand embarras lorsqu'un employé tombe malade. Ce sujet mérite réflexion et nécessite des recherches plus poussées, et ce d'autant que les petites entreprises emploient l'essentiel de la main-d'œuvre. Cette tendance s'amplifie d'ailleurs avec les réductions d'effectifs en cours dans beaucoup de grandes entreprises.

Le rôle des milieux d'affaires

Les entreprises jouent un certain nombre de rôles dans la société et relèvent de plusieurs logiques. Leur motivation essentielle est de faire du profit ; en effet, si tel n'est pas le cas, elles sont condamnées à disparaître. Elles ont aussi un rôle en tant que producteurs, employeurs, et un rôle à jouer dans la société civile de manière générale. Deux déclarations faites au cours de la réunion de Vancouver résumaient ces idées : « *Les consommateurs morts ne consomment pas* », et « *Nous appartenons tous à la société dans laquelle nous vivons et nous avons tous un rôle à jouer* ». Il a été montré que le travail de prévention

du sida et le soin apporté aux personnes infectées ou affectées peuvent profiter aussi à l'entreprise qui sait communiquer là-dessus. Au Canada, une étude a montré que les jeunes sont concernés par l'épidémie. Ils la situaient en deuxième place sur la liste de leurs sujets de préoccupation ; il leur semblait naturel que l'entreprise (Molson – une brasserie) soit impliquée. Les milieux d'affaires ont également un rôle à jouer en fournissant des soins et des traitements (les compagnies pharmaceutiques).

Bien que l'essentiel de la réponse des entreprises ait été à ce jour de fournir un soutien financier, en fonction de demandes spécifiques, celles-ci ont néanmoins besoin d'être impliquées dans des actions de prévention également. Il y a un certain nombre de raisons à cela :

- le travail est une part importante de la vie des gens et ils y consacrent une grande partie de leur temps ; le lieu de travail est donc un bon endroit pour les atteindre ;

- le lieu de travail est donc un bon endroit pour atteindre les hommes, qui sont généralement une cible difficile à atteindre, alors qu'ils portent la responsabilité principale dans le fait que la transmission du virus continue de se produire ;
- les entreprises réussissent souvent dès lors qu'elles entreprennent des actions de prévention, dans la mesure où elles ont recours à des méthodes organisées, « façon business ».

Les gens des milieux d'affaires ayant participé à la réunion de Vancouver venaient pratiquement tous de départements ressources humaines ou de départements relations publiques. La réponse à la question : « *Les entreprises réagissent-elles ?* » était non, pour l'essentiel, en tout cas pas au point d'intégrer une réflexion sur le sida dans l'ensemble des opérations des entreprises. La question demeure de savoir comment faire pour impliquer les CEO (cadres dirigeants des entreprises). Il n'y a pas de réponses simples à cette question, sauf si l'on parvient à identifier les enjeux qui font sens pour les CEO, et qu'un relais s'organise de CEO en CEO, grâce à un système d'éducation par les pairs.

En réalité, même si le sida a un impact sur les entreprises du fait de la mortalité et de la morbidité des employés, via l'augmentation de certains coûts, voire, dans certains cas, via une diminution des ventes, les entreprises s'accommodent de l'épidémie. Le message destiné au secteur privé avait à

l'origine une tonalité sombre, sinon apocalyptique, mais ce « scénario du pire » ne s'est pas réalisé et gagnerait à être rediscuté. Il convient également de souligner que les entreprises ne sont pas coupées du monde extérieur mais qu'elles sont influencées par ce qui se passe dans la société, et qu'elles peuvent aussi peser sur les évolutions de cette société. Dans le cas du sida, certaines réponses peuvent ne pas correspondre aux intérêts globaux de la société. Par exemple, face à l'augmentation de la prévalence du VIH, une réponse peut être de modifier la répartition capital/travail, par l'utilisation de davantage de capital et de moins de travail. Dans les pays où il y a un surplus de main-d'œuvre et où l'emploi est une priorité nationale, ce type de décision n'est clairement pas satisfaisant.

Le cadre législatif et les normes en vigueur

Il est nécessaire pour le gouvernement de mettre en place un cadre réglementaire dans lequel les entreprises puissent s'insérer. Cela permettra de déterminer le niveau de responsabilité, au même titre que les lois et les réglementations. Il est également important que les milieux d'affaires puissent définir leurs propres normes. C'est notamment le cas pour les multinationales.

Curieusement, le forum de Vancouver s'est terminé sur une discussion sur les prochaines étapes à définir ; une déclaration a été adoptée et fournie aux organisateurs de la conférence. Il s'agissait d'une déclaration d'intention à destination de la *Réponse mondiale des entreprises au sida*. La voici : « *Mobiliser les ressources des entreprises aux plans local et international pour répondre aux problèmes posés par le sida dans un effort utile à tous et qui permette de répondre aux besoins des personnes affectées par le sida et de la société dans son ensemble.* »

La voie d'avenir

A la suite de ce forum et de l'adoption de cette résolution, une petite réunion rassemblant les personnes concernées a été organisée avant la fin de la conférence elle-même. Lors de cette réunion, il a été décidé que cette initiative devrait être défendue et que, pour ce faire, certaines missions devraient être confiées aux personnes présentes. Initialement, ce travail n'incombe pas qu'à ceux qui étaient présents à la réunion (MediTech Media prenant en charge le secrétariat). Il est prévu que ce travail sera élargi au fil des mois de manière à ce que des idées plus précises de ce qui est possible et souhaitable émergent. Les milieux d'affaires ont un rôle important à jouer face à l'épidémie de sida. Ceci est d'au-

Dans le Tiers-Monde, l'épidémie de VIH n'a pas encore atteint son apogée, et son impact total ne se ressentira que dans plusieurs décennies.

tant plus évident au vu de tendances globales qui vont dans le sens d'un moins d'Etat et d'une restriction des programmes sociaux. Les milieux d'affaires font partie de la société,

et ont donc besoin de développer les moyens de répondre aux besoins des personnes atteintes, de celles qui ne le sont pas, de la société, des employés, des employeurs, des

cadres, des propriétaires et des actionnaires. Les milieux d'affaires ayant des avantages comparatifs en la matière, l'enjeu est donc de les utiliser. ■

Religions : des engagements multiples

A un bout de l'espace des stands de la conférence se nichait un « village religieux » : on y rencontrait le réseau international ICAN (International Christian AIDS Network – qui a tenu sur place un colloque « satellite » de deux jours), CARA et Catholic AIDS Link (Londres), « Chrétiens & sida » (France), et diverses organisations nord-américaines. Par exemple, un groupe de chrétiens gais de Vancouver qui s'était lui-même constitué en Eglise, ce qui est là-bas aisément réalisable. Ou encore un réseau interconfessionnel des Etats-Unis, présentant sur sa table Jésus, Marie, la Torah et le Coran, Bouddha et Confucius, Vishnou et un totem, sans aucun tabou...

Nulle institution officielle ne s'affichait dans la conférence, et bien rares étaient les échos de religions autres que le christianisme. On relevait cependant, au fil des posters : aux Philippines, une formation de responsables de communautés dans une école coranique ; en Thaïlande, un accueil de personnes atteintes dans des monastères bouddhistes ; au Brésil, des actions de prévention liées à des cultes du candomblé... Mais, à Vancouver, les chrétiens étaient les seuls à être ouvertement repérables. Qu'avaient-ils donc à faire en un tel lieu ? Ils prenaient acte, me semble-t-il, d'un triple changement.

Dans bien des parties du continent africain, les dispositifs publics sont disloqués ou absents et les organisations internationales ne pénètrent guère ; il n'y a plus alors que des religieux (ou des religieuses) pour tenir les centres de santé, les services sociaux, les écoles ou centres de formation... De l'Armée du salut aux congrégations catholiques, ceux-ci se retrouvent, sans l'avoir cherché, être les premiers acteurs du soin et de la prévention sur de tels terrains ; la lutte contre l'épidémie ne peut se conduire sans eux. Dans cette débâcle des autres instances, et malgré la fai-

blesse dérisoire des moyens thérapeutiques, la criante absence de formation et même l'énorme difficulté à avoir accès à des informations fiables, les chrétiens – souvent dans les anciennes « missions » – ont une place parmi ceux qui accompagnent les malades et les familles, soulagent quelque peu la douleur, prennent en charge les orphelins. A Vancouver, on percevait l'écho, beaucoup plus intense que dans les conférences précédentes, de chrétiens qui se découvrent en première ligne et qui appellent à l'aide. L'intérêt des Africains pour les stands confessionnels était d'ailleurs nettement plus vif qu'à Yokohama.

On trouve bien encore des évêques africains pour interdire à leurs fidèles de parler de préservatifs, mais, sur le terrain, l'expérience concrète rend sourd à de telles injonctions. En Afrique comme ailleurs, les freins mis par certaines autorités ecclésiastiques semblent avoir de moins en moins de prise sur la réalité. Les positions rétrogrades sur la prévention ne déclenchent d'ailleurs même plus d'hostilité : comme si – à tort ou à raison – elles avaient cessé de mériter une quelconque attention. A noter aussi que, malgré la virulence de la droite chrétienne fondamentaliste aux Etats-Unis, et notamment de son discours sectaire sur l'homosexualité, aucun de ses adeptes ne s'est manifesté à Vancouver. Ici encore, une perte de crédibilité des positions extrêmes semble en cours.

Ainsi désencombrés, les chrétiens semblent plus disponibles. Qu'ils soient ou non d'abord requis par des fonctions de suppléance, ils sont mieux à même que voici peu d'inventer des fonctions spécifiques, en particulier pour l'accompagnement. Or, dans nombre de sociétés, beaucoup comptent sur des croyants pour aider à trouver quelque sens dans l'épreuve.

Antoine Lion
(Chrétiens et sida)

La vigilance reste vive, certes, contre tout risque de prosélytisme, mais celui-ci ne se rencontre guère que dans des sectes campant sur la possession de la vérité et dans des groupes intégristes. Hors ces cas, le capital acquis par des Eglises dans des expériences parfois séculaires de présence auprès de personnes éprouvées n'est pas mince et les ressources de leurs traditions (rites de réconfort, paroles éclairantes, figures d'espérance) semblent garder quelque pertinence. Ici encore, l'Afrique se distingue : nombre de chrétiens attestent y être assaillis de telles demandes. C'est vrai également dans les pays industrialisés, surtout dans la sphère anglosaxonne, où l'on ignore presque partout ce qu'évoque en France le mot de « laïcité », d'ailleurs intraduisible en anglais. Les apports du christianisme se juxtaposent alors aux ressources propres inventées dans le monde du sida depuis une décennie (patchworks, symbolisations du 1^{er} décembre...), dans une demande croissante de sens et de gestes symboliques.

Dans ce contexte nouveau se nouent des alliances plus nombreuses entre croyants et non-croyants, notamment par une progressive sécularisation d'initiatives chrétiennes ; ainsi en est-il de CARA, à Londres, qui, lancée par des anglicans, tout en gardant un secteur d'activités « pastorales » (présence de chrétiens auprès de malades), est devenue un organisme de formation générale contre le sida. A l'inverse du regroupement de ses stands religieux, Vancouver semblait marquer une dispersion des chrétiens au sein de la lutte contre le sida. ■

A Vancouver, on percevait l'écho, plus intense que dans les conférences précédentes, de chrétiens qui se découvrent en première ligne et appellent à l'aide.

Vers des essais vaccinaux de phase III ?

La question du vaccin contre le VIH a bénéficié d'une large couverture à Vancouver : un débat en séance plénière, plusieurs sessions de posters et une session de présentations orales. Si, dans une large mesure, les enjeux et les termes du débat avaient été clairement posés lors des conférences précédentes^[a], on retiendra principalement trois domaines dans lesquels la réflexion ou les initiatives ont progressé : la coordination des efforts des différents acteurs ; l'opportunité des essais de phase III ; leur acceptabilité par les participants potentiels.

La mobilisation et l'effort de coordination des acteurs se sont renforcés depuis 1994. Différentes initiatives ont été prises, notamment par des ONG : certaines participent au *lobby* qui fait pression, aux Etats-Unis [a], pour que des essais de phase III soient mis en place le plus vite possible (association Vact Up) ; d'autres sont préoccupées par la dimension éthique de ces essais, en particulier pour les pays du Sud (plate-forme interassociative élaborée par Arcat-sida). On retiendra surtout l'apparition de l'IAVI (International AIDS Vaccine Initiative), organisation à but non lucratif, qui se veut « indépendante » [b], et créée à l'initiative de la Fondation Rockefeller. Son objectif est de promouvoir les domaines de recherche et de développement liés au vaccin contre le VIH « insuffisamment financés », d'aider à lever les obstacles et à créer des incitations suffisantes pour que les gouvernements et les industriels s'engagent et/ou poursuivent dans la voie du développement d'un vaccin contre le VIH. L'IAVI se conçoit comme une

structure susceptible de financer des projets de recherche, de donner plus de cohérence aux efforts menés par les industries et les organismes publics de recherche, et capable surtout d'anticiper sur les problèmes que posera le développement et la diffusion d'un vaccin, en particulier dans les pays du Tiers-Monde. Dans son discours d'ouverture de la conférence, Peter Piot, directeur du Programme Onusida, a porté l'IAVI sur les fonds baptismaux en déclarant qu'Onusida s'appuierait sur la démarche de cette nouvelle institution dans le cadre de ses propres programmes relatifs au vaccin anti-VIH. Il faut souhaiter que l'IAVI, si elle occupe la scène qu'un tel parrainage pourrait lui donner, se donne les moyens d'appréhender le champ du vaccin dans toutes ses dimensions pour progresser par exemple dans un débat aussi tendu que celui de l'opportunité et des conditions de réalisation des essais de phase III.

A Vancouver, ce dernier point a constitué l'objet d'un débat au sens propre du terme, puisqu'il opposait, en séance plénière, sur la scène du BC Stadium, John Moore, du Aaron Diamond Research Center de New York, à Edward Mbidde, de l'Uganda Cancer Institute de Kampala (voir encadré page suivante). La question était formulée de la manière suivante : doit-on considérer que plus de recherche fondamentale sur le vaccin est nécessaire avant de mettre en place des essais de phase III ? Rappelons que les essais de phase III, qui constitueront une étape obligée pour évaluer l'efficacité d'un futur vaccin, impliqueront plusieurs milliers de personnes dans des populations à haut niveau d'incidence et d'exposition au risque. L'Ouganda, avec le Brésil et la Thaïlande (et initialement le Rwanda), est l'un des trois

Yves Souteyrand
(ANRS)

pays que l'OMS avait choisis en 1991 comme sites de ces futurs essais [c]. Des cohortes préparatoires ont été mises en place dans ces trois pays, ainsi qu'aux Etats-Unis. Elles permettent d'évaluer la faisabilité des essais (en termes de recrutement, de suivi), d'étudier l'incidence des contaminations et les comportements à risque des volontaires inclus. Aux Etats-Unis, de telles cohortes ont démarré il y a plusieurs années avec la perspective de passer assez vite du statut de *cohorte préparatoire* à celui d'*essai d'efficacité*. Mais la décision du NIH, en 1994, d'ajourner de tels essais a créé une situation délicate et coûteuse : les cohortes existent et elles continuent d'être « alimentées » (en nouveaux volontaires et en ressources financières), sans que les objectifs même pour lesquels elles ont été créées ne puissent être mis en œuvre. John Moore est très critique vis-à-vis d'une situation qui fait pression pour accélérer la mise en œuvre d'essais. « *Est-ce que l'existence d'une infrastructure doit déterminer la direction que doit prendre le développement du vaccin sur le VIH ?* », s'interroge-t-il. Et de considérer que le NIH consacre beaucoup trop d'argent à ces études épidémiologiques.

Une dérive inquiétante

La position de John Moore sur le caractère trop précoce des essais de phase III, compte tenu de l'état des connaissances en recherche fondamentale, rejoint celle des responsables de la recherche vaccinale en France. Mais la préoccupation éthique est totalement absente de son discours. Or, il existe un risque qu'un

[a] Cette pression, qui émane en particulier de chercheurs liés à l'industrie pharmaceutique, a déjà eu comme résultat de mobiliser l'attention des pouvoirs publics au plus haut niveau, puisque le vice-président Al Gore participe lui-même aux réunions stratégiques visant à coordonner les efforts des partenaires publics et privés.

[b] Cette indépendance dépendra bien sûr des sources de financement que l'IAVI mobilisera.

[c] Futur d'ailleurs très proche, puisque l'une des sessions orales, tout entière consacrée aux essais vaccinaux en Thaïlande, a clairement montré que

toutes les conditions techniques et politiques, y compris l'engagement personnel du ministre thaïlandais de la Santé, étaient réunies pour que des essais démarrent très prochainement dans ce pays.

[d] Le fait que le VIH se transmette à l'occasion de la mise en œuvre de comportements individuels spécifiques, notamment sexuels, le distingue de nombreux autres virus qui se transmettent par contagion. Cette remarque atténue encore la portée de l'argument de E. Mbidde (cf. encadré page suivante) lorsqu'il se

réfère à l'histoire d'autres agents infectieux, puisqu'il n'y a pas, dans ces situations, de risques « comportementaux » liés à la participation à l'essai.

[e] Les essais de phase II visent, comme les essais de phase I, à évaluer la tolérance et l'immunogénicité des préparations vaccinales, mais sur des échantillons plus larges incluant des personnes à haut risque. Précisons cependant que la définition et la finalité de ces essais restent, sinon imprécises, pour le moins très fluctuantes entre chercheurs. (Suite en page 51)

individu participant à un essai vaccinal puisse se croire protégé et augmente ses pratiques à risque [d]. En l'absence d'efficacité du vaccin, la seule participation à l'essai pourrait donc constituer un facteur de risque supplémentaire de contamination. Cela pose le problème de la responsabilité des chercheurs. Cette question est totalement évacuée par John Moore, comme elle l'est également par B. R. Bloom dans un récent article². Pourtant, ce dernier rappelle l'existence potentielle

d'anticorps facilitants induits par la préparation vaccinale, anticorps qui non seulement ne protégeraient pas contre le virus, mais pourraient faciliter la contamination et accélérer le processus morbide. L'argumentation des deux scientifiques est encore plus préoccupante lorsqu'ils semblent se satisfaire de l'occurrence de contaminations par le VIH dans le cadre d'essais de phase II, au prétexte que ces contaminations peuvent apporter des données utiles sur l'interaction entre la préparation et le virus.

Il y a là comme une dérive inquiétante dans les objectifs assignés aux essais de phase II : sont-ils destinés à évaluer l'immunogénicité des préparations, notamment auprès de personnes séronégatives, mais dont le système immunitaire a été, du fait des prises de risque, en contacts répétés avec le virus, ou bien s'agit-il d'essais d'efficacité détournés qui permettent de vérifier si les personnes sont effectivement protégées et/ou pourquoi le candidat vaccin ne joue pas son rôle protecteur [e] ?

Commencer ou repousser les essais ?

Deux débatteurs, John Moore, du Aaron Diamond Research Center de New York, et Edward Mbidde, du Uganda Cancer Institute, se sont exprimés contradictoirement en séance plénière sur le thème : « Faut-il poursuivre les recherches fondamentales avant de démarrer des essais de phase III sur les candidats vaccins ? »

Pour John Moore, « le passage aux phases III n'est qu'un moyen. Pas un but. Le but, c'est le vaccin. » Beaucoup de choses restent encore à découvrir sur le plan scientifique (pathogénèse, identification des marqueurs de l'immunisation, rôle des CTL et des anticorps, immunogénicité, variabilité des souches, difficultés à trouver de bons modèles animaux, etc.). Dans les prochaines années, il sera préférable, selon lui, de procéder à des « analyses des conséquences de l'immunisation, notamment chez les volontaires qui se contamineraient » dans le cadre d'essais de phases I et II, dans les pays riches et les pays en développement, plutôt que de rechercher l'efficacité d'une immunisation en se focalisant « sur des critères de jugement définitifs ».

La proposition est radicalement inverse chez Edward Mbidde. Pour le chercheur ougandais, ce n'est pas d'un savoir absolu dont on a besoin, mais bien d'essais de phase III pour évaluer in fine un vaccin. Edward Mbidde reconnaît le manque de résultats réellement concluants en matière de recherches vaccinales, mais estime néanmoins que certaines « populations ne peuvent se payer le luxe d'attendre », compte tenu des résultats limités qu'offrent actuellement les autres méthodes de prévention de l'épidémie. La leçon qu'il tire de l'histoire de la recherche vaccinale est que, dans bien des cas, les vaccins mis au point et testés chez l'homme se sont montrés efficaces alors qu'on ignorait beaucoup de la pathogénèse des infections que l'on souhaitait combattre. Mieux : ces vaccins fonctionnaient alors que leur immunogénicité était considérée comme faible. Réponse de John Moore : « Le virus de la poliomyélite et la variole étaient des adversaires relativement faciles à affronter en comparaison du VIH, qui est un virus bien trop complexe pour être vaincu autrement que par une approche systématique et rigoureuse sur le plan scientifique. » Retournant l'argument du « manque de science » qui lui était opposé, le directeur du Uganda Cancer Institute estime que la science peut justement recueillir un certain nombre de résultats utiles à partir d'essais de phase III : « Outre leur coût humain et financier limité, des essais intermédiaires de phase III, portant sur un suivi patients-année plus faible, donneraient des informations précieuses... » Pour Edward Mbidde, ce type d'essai suffirait pour que l'on puisse se prononcer sur l'opportunité de retenir ou de rejeter tel ou tel candidat vaccin. Pour John Moore, le passage aux phases III ne peut, dans ce contexte, apporter de réponses réellement éclairantes, bien au contraire : « Il est désormais plus important

de ne plus mettre tous nos œufs dans le même panier... et de tester les vaccins de la prochaine décennie que de tester ad nauseam les vaccins de la décennie écoulée », dont il juge l'efficacité pour le moins « médiocre ».

Sur le plan plus général touchant à l'orientation des politiques de recherche, John Moore situe les dérives actuelles en faveur du passage aux phases III dans l'absence de coordination et de leadership en matière de recherches vaccinales. Selon lui, le « partenariat » entre les pouvoirs publics et les petites compagnies pharmaceutiques n'a pas de substance réelle. Par ailleurs, la dispersion des efforts entre les différentes agences publiques de recherche, estime-t-il, ne conduit pas à un effort coordonné d'évaluation préliminaire de tous les candidats vaccins fournis par l'industrie dans l'optique d'en rejeter les moins prometteurs. John Moore rappelle à cet égard les recommandations de l'Office for AIDS Research (OAR) du National Institute of Health (NIH), dans un rapport récent sur les vaccins auquel il a d'ailleurs participé. Il s'agit, d'une part, d'accroître les financements consacrés au programme vaccins au sein du NIH, et plus particulièrement de revaloriser au sein de ce programme la part dévolue aux recherches fondamentales, au détriment des suivis de cohortes et d'études épidémiologiques. Cette revalorisation permettrait, selon lui, de favoriser une « culture de l'immunogénicité » chez les chercheurs, et par conséquent de freiner l'évolution actuelle qui consiste à placer la charrue avant les bœufs, c'est-à-dire à avancer vers des essais sans savoir de quel type de vaccin on dispose. Il recommande ensuite de placer l'effort de recherche vaccinale des différentes institutions américaines sous le leadership stratégique et financier du NIH, dont John Moore estime qu'il a « le meilleur programme de recherches et de développement de vaccins anti-sida aux Etats-Unis ». Dans son élan, il n'hésite pas à déclarer que les Etats-Unis, « en tant que pays leader du monde libre détenteur des meilleures capacités de recherche », ont la responsabilité morale de mener et de gagner cette bataille du vaccin. Autant de considérations relativement secondaires pour Edward Mbidde, qui rappelle que, d'un point de vue de santé publique, même un vaccin d'efficacité relativement faible (autour de 30 %) serait toujours bon à prendre dans les pays où l'épidémie flambe. Compte tenu du nombre d'hypothèses à valider, et du nombre considérable de volontaires nécessaires pour qu'un essai de phase III sur des immunogènes relativement peu efficaces soit statistiquement significatif, seuls des essais portant sur un grand nombre de sites, dans plusieurs pays, peuvent être envisagés. Or, rappelle-t-il, « les pays en développement sont désormais prêts mentalement, politiquement et scientifiquement, pour passer aux phases III ».

Mathieu Verboud

Participer à un essai exige d'être conscient des risques potentiels biologiques et sociaux liés à cette participation, et d'admettre que sa propre participation ne signifie pas qu'on est protégé contre le VIH.

La conférence a actualisé les connaissances liées au recrutement de volontaires et au maintien de leur participation au cours du temps. Plus de 20 recherches menées dans les quatre pays précédemment cités abordent ces questions. Elles concernent principalement des personnes sollicitées ou incluses dans des cohortes préparatoires, mais également des volontaires participant à des essais de phase II. Les questions abordées sont celles du désir et des motivations à participer à des essais vaccinaux, de l'évolution de ce « désir », des caractéristiques des personnes volontaires et de celles qui ne le sont pas. Enfin, l'évolution des comportements et des prises de risque chez les individus inclus dans les protocoles et dans les cohortes est également étudiée.

Les motivations des volontaires

Le désir de participer varie d'une situation à l'autre : par exemple, 51 % des personnes recrutées dans une cohorte d'homosexuels à Belo Horizonte, au Brésil, seraient prêtes à participer à des essais vaccinaux³, contre 72 % dans une cohorte de clients d'un dispensaire de MST en Ouganda⁴, 77 % des 5 000 personnes qui participent aux cohortes HIVNET [f] aux Etats-Unis⁵, et 82,5 % chez des usagers de drogues en Thaïlande [g]⁶. La réticence, apparemment plus grande au Brésil, pourrait peut-être être rapprochée du climat de scepticisme qui existait dans le pays à propos d'expérimentations biomédicales (inquiétude d'être considéré comme un simple cobaye de la recherche scientifique) ; ainsi, les autorités avaient initialement (en 1991-92) réagi défavorablement à la proposition du GPA-OMS d'organiser la préparation de futurs essais vaccinaux dans le pays.

Plusieurs études analysent les motivations à participer ou à refuser. Ainsi, dans les enquêtes américaines, presque tous les volontaires qui souhaitent participer et ceux qui participent déjà à des essais de phase I/II déclarent des raisons altruistes – par exemple, « aider à trouver un vaccin » : 72 % parmi l'ensemble des personnes incluses dans les cohortes HIVNET, 99 % dans l'essai de phase II présenté par Sheon⁷. Les motivations individualistes sont moins fréquentes, quoique loin d'être négligeables. Ainsi, dans l'étude de Sheon, réalisée auprès de 201 volontaires participant à un essai de phase II, 29 % des individus qui sont d'accord pour participer à l'essai espèrent bénéficier d'une protection, et 23 % viennent y chercher une rémunération. Ces deux motivations constituent même les deux principales, chacune représentant respectivement 20 % de l'échantillon. On rappellera ici le travail réalisé en France dans le cadre de la sélection des volontaires pour les essais de phase I par l'ANRS. Une analyse, un an après l'inclusion dans l'essai des premiers volontaires, montre que les motivations altruistes déclarées initialement cachent en réalité des raisons très personnelles de participer à l'essai⁸.

Avec le recul dont on dispose à présent dans certaines cohortes ou dans certains essais américains, on peut analyser de manière précise la décision de participation et son évolution dans le temps. Ainsi, dans une étude menée par le CDC⁹ auprès de 1 267 homosexuels masculins, la proportion de personnes désirant participer aux essais passe, au bout de douze mois, de 75 % à 52 % (de 37 % à 21 % pour ceux qui déclarent être certains de vouloir y participer). Au démarrage de l'étude, le plus fort désir est exprimé notamment par les personnes de plus faible niveau d'édu-

cation [h], ainsi que par les personnes de couleur blanche et par les plus âgées. Ceux qui ont pris des risques durant l'étude (pénétration non protégée avec un partenaire séropositif ou de statut sérologique inconnu) étaient initialement plus désireux de participer que les autres. Et parmi les facteurs d'accroissement du désir de participer durant l'étude, l'engagement dans des comportements à risque, le fait d'être plus âgé, le fait de ne pas être blanc, sont des variables particulièrement significatives. On peut rapprocher ces résultats, relatifs à une cohorte préparatoire, de ceux présentés dans une autre étude menée sur 296 volontaires inclus dans un essai de phase II¹⁰ : ils montrent que 14 % d'entre eux ont augmenté le nombre de leurs partenaires en cours d'essai, et 12 % le nombre de partenaires occasionnels sans protection (même si, respectivement, 18 et 20 % ont connu une diminution de ce nombre) [i].

Bartholow *et al.* se déclarent particulièrement préoccupés par les résultats concernant le niveau d'éducation et les prises de risques. Ceux-ci démontrent en effet que le processus qui conduit une personne à décider de participer à un essai revêt des implications à la fois en termes de faisabilité de l'essai et en termes d'éthique. Inclure des personnes qui n'ont pas considéré avec suffisamment d'attention les implications de leur participation peut diminuer la compliance, accroître les abandons et nuire à la validité des résultats. Mais, surtout, participer à un essai exige d'être conscient des risques potentiels biologiques et sociaux [j] liés à cette participation, et d'admettre que sa propre participation ne signifie pas qu'on est protégé contre le VIH. On comprend, par cette recherche des CDC, l'enjeu que représente la qualité de l'information et du *counseling* à l'adresse des volontaires qui consentent à participer à ces essais.

Ce travail des CDC apporte la démonstration de la réalité des risques courus par les volontaires du fait de leur participation à des essais vaccinaux, et de la responsabilité éthique des chercheurs pour protéger les personnes qui participent à leurs recherches. ■

(Suite de la page 49) Le regard d'un non-spécialiste reste d'ailleurs toujours perplexe quant aux définitions des étapes de la recherche vaccinale : on parle d'essais de phases I, II, III, mais aussi de phases I/II, II/III, et certains proposent à présent des essais intermédiaires... Ce qui, d'ailleurs, ne serait pas très grave si, précisément, cette multiplication de phases « mixtes » (sur lesquelles n'existe pas de définition consensuelle) ne servait à anticiper sur les phases ultérieures de la recherche.
[f] HIVNET est un réseau regroupant les sept sites

américains où se réalisent des cohortes préparatoires aux essais vaccinaux. Financé par le NIAID, le réseau permet la mise en commun de certaines activités (laboratoire, traitement de données), et de coordonner les programmes scientifiques. Il existe également un réseau HIVNET international coordonnant les cohortes réalisées par des équipes américaines hors de leur territoire.

[g] Dans ce cas, il s'agit du désir de participer à une cohorte préparatoire et non à un essai.

[h] Koblin et al. trouvent également que les

personnes les moins éduquées, ainsi que celles qui ne disposent pas d'assurance santé, sont les plus désireuses de participer.

[i] Les auteurs se satisfont de ces derniers chiffres bien plus qu'ils ne s'inquiètent des précédents.

[j] Dans l'étude de Sheon, 16 % des participants à l'essai de phase II ont connu des problèmes sociaux ou de discrimination qui peuvent être directement liés à l'essai (en grande majorité, des personnes ont cherché à éviter d'être en contact avec un volontaire parce qu'elles pensaient qu'il était porteur du VIH).

1. Cf. Y. Souteyrand et F. Linard, « Essais vaccinaux : questions éthiques et problèmes méthodologiques », le Journal du sida-Transcriptase-ANRS, hors-série X^e conférence internationale sur le sida (Yokohama), 1994, p. 13-15.
2. B. R. Bloom, « A perspective on AIDS vaccines », Science, 1996, vol. 272, p. 1888-1890.
3. J. J. Fonseca et al., « Knowledge and motivations for participation in HIV vaccines trials: preliminary results from a Brazilian cohort of men who have sex with men », WeD 3748.
4. R. M. Kanya et al., « Offering of vaccine series

increases rates of follow up in a cohort of ugandan HIV seronegative STD clinic attenders », MoC 1593.

5. B. Koblin et al., « Readiness to participate in preventive HIV vaccine efficacy trials in high-risk populations in the United States », WeC 215.
6. Kitayaporn et al., « HIV-1 positivity and willingness to participate in a prospective cohort of injecting drug users (IDUS) in Bangkok, Thailand », MoC 1590.
7. A. Sheon, « Social, ethical, and behavioural issues in vaccine trial participation », MoC 1591.
8. A. Giami, C. Lavigne, « Motivations et

représentations chez les volontaires engagés dans des essais vaccinaux contre le VIH (phase I) », Psychologie française, 1996, vol. 41, n° 2, p. 173-188.

9. B. N. Bartholow et al., « The decision to participate in HIV vaccine efficacy trials: an assessment of changing willingness among homosexual men », WeC 212.
10. M. J. McElrath et al., « Safety, immunity, and risk behaviour in HIV-1 uninfected volunteers representing diverse risk populations following recombinant envelope vaccinations: a three year follow up », MoA 284.

Recherche vaccinale : obstacles et doutes

La conférence n'a pas apporté d'éléments très nouveaux en matière de recherche vaccinale contre le VIH. On sait que dans ce domaine, les obstacles et les doutes prédominent à l'heure actuelle sur les espérances : difficulté d'induire des cellules cytotoxiques avec la majorité des candidats vaccins testés en dehors du vecteur canarypox recombinant, impossibilité d'obtenir une neutralisation large, en particulier des isolats sauvages du VIH, absence d'induction d'une immunité muqueuse avec les vaccins administrés par voie systémique, cas de contamination de volontaires vaccinés, désengagement de la plupart des firmes...

De plus, un congrès consacré à la recherche vaccinale sur le sida avait eu lieu quelques mois auparavant à Washington. Les principaux résultats cliniques ont concerné :

- trois essais de phase I réalisés chez des volontaires séronégatifs en France et aux Etats-Unis, testant une primo-vaccination par l'un des vecteurs canarypox recombinants suivie de rappels de protéines ou de peptides viraux ;
- une synthèse des essais menés avec la protéine recombinante gp120 de Genentech ;
- un essai de phase I/II mené en Thaïlande chez des volontaires à haut risque.

Le vecteur canarypox recombinant pour le VIH (ALVAC-HIV) est un virus de la variole du canari dans lequel ont été insérés un ou plusieurs gènes du VIH : soit le gène de la protéine d'enveloppe trans- et extra-membranaire gp160 (vCP125), soit les gènes de la protéine d'enveloppe extra-membranaire gp120, de

gag et de la protéase (vCP205). Ce vecteur permet que soient exprimés à la surface des premières cellules infectées les antigènes du VIH. Mais ce virus a un cycle abortif chez l'homme, hôte chez lequel il ne peut se répliquer. C'est donc un vecteur inoffensif, à la différence d'autres vecteurs comme la vaccine, au cas où il serait administré à un hôte immunodéprimé. Le vecteur canarypox a la propriété d'induire la production par l'organisme de cellules cytotoxiques tueuses (CTL CD8+) : en effet, dans le cas de virus, les antigènes sont présentés aux lymphocytes par le système immunitaire HLA de classe I, ce qui est indispensable pour induire des CTL. Ceci n'est pas le cas des antigènes inertes (protéines ou peptides) présentés par le système HLA de classe II et qui induisent plutôt une réponse humorale.

En France, l'équipe de l'hôpital Cochin a présenté les résultats de l'essai VAC03, réalisé sous l'égide de l'ANRS et avec les Laboratoires Pasteur Mérieux Connaught¹. Cet essai a testé chez 30 volontaires à bas risque d'infection par le VIH une primo-vaccination par le vCP205, suivie de rappels par un peptide complexe comprenant une partie de la boucle V3 et une partie p24.

Ces résultats ont montré une immunogénicité médiocre puisque quatre injections de canarypox recombinant ont été nécessaires pour induire des anticorps neutralisants chez

Dominique Salmon-Céron
(hôpital Cochin-Port-Royal)

33% des volontaires, et des CTL chez 25% d'entre eux. Le peptide V3-p24 n'était pas un bon immunogène. Cet essai a été le premier à explorer l'immunité muqueuse humorale au niveau des sécrétions salivaires et vaginales. Il a montré qu'après une immunisation par voie systémique, très peu d'anticorps étaient induits au niveau muqueux, ce qui renforce l'intérêt de tester de tels modes d'immunisation par voie muqueuse.

L'équipe de John Hopkins University a présenté les résultats de l'essai AVEG 012, réalisé sous l'égide du NIAID et en collaboration avec les laboratoires Pasteur Mérieux Connaught et Chiron². Cet essai comparatif randomisé a testé chez 72 volontaires à bas risque d'infection par le VIH l'immunité induite par une primo-vaccination, le canarypox vCP125 exprimant la gp160, suivie de rappels de protéine gp120 (Chiron). Des témoins recevaient le vCP125 seul, un canarypox recombinant pour le gène d'enveloppe de la rage ou de la gp120 seule. La tolérance globale a été bonne. La gp120 s'est révélée essentielle pour induire des anticorps neutralisants contre la souche homologue (ayant servi à fabriquer le virus recombinant vCP205), mais cette réponse anticorps était plus élevée chez les volontaires ayant reçu auparavant le

Les anticorps neutralisants n'ont pas empêché la survenue d'une infection par le VIH chez dix volontaires ayant des pratiques à risque.

vCP125 à haute dose. Une neutralisation croisée a été obtenue contre un autre isolat de laboratoire que celui utilisé pour préparer le vaccin, et contre un isolat sauvage, grâce à un test plus sensible, récemment développé par Zolla-Pazner (voir plus loin). Du point de vue de la réponse cellulaire, des CTL CD8+ ont été obtenus chez 42 % des volontaires recevant la combinaison vCP125 à haute dose et gp120.

En conclusion, le vCP125 peut être considéré comme un bon « primer », induisant après rappels de gp120 une réponse humorale neutralisante et cytotoxique dose-dépendante : anticorps neutralisants contre la souche homologue chez 100 % des volontaires et cellules cytotoxiques chez 42 % d'entre eux.

Dix volontaires contaminés

Un second essai américain⁹, réalisé sous l'égide du NIAID en collaboration avec Pasteur Mérieux Connaught, a testé chez 75 sujets le suivi d'un rappel de gp120 (Chiron). Les résultats sont assez encourageants puisque, contre la souche homologue, cette combinaison a induit des CTL CD8+ chez plus de 50 % des volontaires après quatre doses de vCP205, et des anticorps neutralisants chez 100 % des volontaires, à un titre élevé. Il est à noter que la réponse CTL, analysée plus de trois mois après la dernière injection, avait déjà diminué.

Une équipe brésilienne de l'université de Minas a présenté les résultats d'une phase I évaluant l'immunogénicité induite par un peptide V3 de la firme UBI chez 16 volontaires sains à bas risque d'infection par le VIH. Si la tolérance a été excellente, les résultats préliminaires n'ont montré qu'une réponse humorale très faible, avec absence de positivation des tests Elisa VIH. Une réponse faible et transitoire a été constatée contre la boucle V3 MN après deux ou trois injections.

Une synthèse de l'ensemble des résultats des neuf études menées chez plus de 500 volontaires avec les gp120 (issues de souches MN et SF2) de Genentech a été rapportée lors de trois communications.

Trois ou, mieux, quatre injections de l'une ou l'autre des gp120 induisent des taux d'anticorps neutralisants élevés et persistants plusieurs mois, mais les réponses CTL sont inconsistantes avec ce type d'immunogène⁵. Ces anticorps neutralisants n'ont d'ailleurs pas empêché la survenue d'une infection par le VIH chez dix volontaires ayant des pratiques à risque. Parmi ces dix sujets, la réponse anticorps et le virus ont pu être étudiés chez sept d'entre eux. Tous avaient des anticorps anti-gp120 avant l'infection, montrant que ces derniers ne sont pas protecteurs. Cependant, la

On attend avec impatience de pouvoir tester chez le volontaire sain d'autres approches à un stade de développement encore précoce.

structure antigénique de la gp120 des virus isolés chez ces sujets infectés était dans la majorité des cas différente des gp120 vaccinales⁶. Pour la firme Genentech, ceci pourrait signifier une protection partielle contre les souches proches de la souche vaccinale (dites souches MN like).

Ces échecs de vaccination montrent l'importance de ne sélectionner, pour les essais de phase I/II, que des volontaires à bas risque d'infection par le VIH, et ont marqué l'arrêt des essais menés avec les gp120 de Genentech. Les autres éléments apportés au cours de ce congrès sur les essais vaccinaux contre le VIH concernent l'implantation d'essais de phase II en Thaïlande chez les toxicomanes à haut risque d'infection par le VIH par la gp120 de Chiron. Un essai de phase I/II de Pasteur Mérieux et Chiron prévoit de tester à Haïti le vCP205 (VIH de type B) à forte dose, suivi de gp120; deux autres essais de même type sont prévus en Ouganda et en Thaïlande. Ces essais sont préparatoires à des essais de phase III. Ils ont également pour objectif de tester l'efficacité de la réponse CTL avec les souches de VIH de types A et E en comparaison avec les souches de type B.

Enfin, concernant l'évaluation de la réponse immunitaire au cours des essais vaccinaux, S. Zolla-Pazner a mis au point pour la détermination des anticorps neutralisants un test utilisant des lymphocytes au repos, et non des lymphocytes activés, ce qui sensibilise la mise en évidence de neutralisants⁷. En effet, la liaison entre virus et lymphocytes CD4+ fait intervenir le récepteur CD4 et la gp120, mais, si les lymphocytes CD4+ sont activés, d'autres liens s'établissent par les récepteurs cellulaires présents sur la membrane cellulaire et l'enveloppe virale (tels que ICAM1, LFA1), liens qui ne peuvent être inhibés par les anticorps neutralisants. Ainsi, ce test a mis en évidence des anticorps neutralisants contre des isolats primaires dans plusieurs essais chez le chimpanzé ou chez l'homme, alors qu'on les retrouvait seulement contre des isolats de laboratoire avec les tests classiques.

Tester d'autres approches

Devant l'urgence de mettre au point une méthode préventive peu coûteuse pour les pays en voie de développement et la pression politique régnant aux Etats-Unis et à l'OMS, les résultats de ces essais ont incité les responsables du NIAID à envisager dès 1997

des essais de phase II de grande ampleur chez des sujets à haut risque (toxicomanes du Bronx, Africains, Asiatiques), arguant du fait qu'il n'y a pas toujours de corrélation entre les tests immunologiques *ex vivo* et la protection *in vivo*. Le type de schéma vaccinal choisi est une primo-vaccination par un canarypox recombinant, suivie de rappels de gp120.

Cependant, les avis sont partagés dans la communauté scientifique, certains estimant qu'il est dangereux de se lancer dans des essais de grande ampleur chez des sujets à risque d'infection par le VIH avec des résultats si peu convaincants : absence de CTL chez au moins 60 % des volontaires, absence de large réponse neutralisante contre des isolats primaires et contre d'autres types que le type B, absence de réponse au niveau des muqueuses. Pour l'instant, ces candidats sont ce qu'il y a de plus performant et l'on attend avec impatience de pouvoir tester chez le volontaire sain d'autres approches à un stade de développement encore précoce : pseudovirion, autre recombinants viraux (adénovirus, etc.), lipopeptides, voire ADN nu, et des immunisations par voie muqueuse. ■

1. D. Salmon et al., « Immunogenicity of a live recombinant canarypox vector expressing gp120tm-MN/gag/protease-LAI (vCP205) boosted with a p24E/V3-MN peptide (CLTB-36) in HIV negative volunteers (ANRS VAC03) », MoA 155.
2. M. L. Clements et al., « HIV immunity induced by canarypox (ALVAC) - MN gp160 - SF2 rgp120 or both », MoA 281.
3. L. Corey et al., « AVEU 022: safety and immunogenicity of live recombinant canarypox vector containing the envelope, gag and protease genes of HIV-1 in seronegative adult volunteers », MoA 282.
4. D. B. Greco et al., « Phase I/II trial of an HIV candidate vaccine in Belo Horizonte, Brazil, 1995. An interim evaluation », WeB 2105.
5. F. Donald et al., « Induction of potentially protective immunity in humans with a recombinant subunit HIV-1 vaccine », MoA 283.
6. M. Mc Elrath et al., « Safety immunity and risk behavior in HIV1 uninfected volunteers representing diverse risk populations following recombinant envelope vaccinations: a three-year follow up », MoA 284.
7. W. Philipp et al., « Genetic and immunologic characterization of viruses infecting MN-gp120 vaccinated volunteers », MoA 285.
7. S. Zolla-Pazner et al., « Induction of primary isolate-neutralizing antibodies by candidate vaccines », MoA 406.

L'immunité muqueuse

Dans le monde, le VIH est transmis principalement par voie sexuelle. C'est pourquoi les connaissances sur l'immunité des muqueuses, notamment génitales, sont essentielles. Cela permettrait de développer un vaccin capable d'empêcher ou de diminuer la transmission du VIH au niveau des voies génitales. A ce jour, il n'existe pas de vaccin administré par voie locale ou générale capable de protéger contre une MST, en dehors du virus de l'hépatite B. L'immunité locale à développer contre l'infection par le VIH reste à découvrir. Elle pourrait être spécifique, médiée par des anticorps ou des cellules tueuses (ou CTL), ou non spécifique, faisant intervenir une enzyme ou des molécules empêchant l'adhésion du VIH aux cellules.

Actuellement, on sait détecter des anticorps contre le VIH, chez des personnes infectées, dans la plupart des fluides muqueux, notamment génitaux. De même, une équipe américaine a récemment mis en évidence des CTL dirigées contre le VIH dans les sécrétions cervico-vaginales et dans le sperme¹. La quantité de ces anticorps ou de ces CTL et la détection du virus dans les sécrétions sont très variables sur le plan individuel et entre les individus. L'exploration de l'immunité étudiée chez les personnes exposées et non infectées n'a pu encore mettre en évidence, de façon certaine, un facteur de protection, en tout cas au niveau génital.

Il n'y a aucune étude comparant les quantités de virus et d'anticorps ou de CTL dans les sécrétions muqueuses. Ce type d'étude est nécessaire ; il est en effet possible que l'immunité locale développée par une personne infectée soit efficace contre le VIH et diminue ainsi l'infectiosité.

Plusieurs études ont été présentées sur l'immunité des muqueuses chez l'homme. D'abord concernant l'immunité non spécifique, Kazmi *et al.*² ont montré que de nombreux fluides muqueux (salive, liquide séminal, lait maternel) avaient une activité inhibitrice sur le VIH en culture. Parmi les facteurs inhibiteurs, le SLPI (*leukocyte protease inhibitor*) étudié par l'équipe de Laurent Bélec³ a une

activité antivirale connue dans la salive, et ce facteur est également présent dans les sécrétions cervico-vaginales. Il est présent en plus grande quantité chez les femmes non infectées par le VIH que chez les femmes infectées, ainsi que celles ayant une vaginose. Deux autres études portaient sur l'immunité spécifique. L'une⁴ s'est intéressée au phénotypage cellulaire des sécrétions de la muqueuse génitale chez des femmes infectées, montrant que les lymphocytes représentaient 39 % des cellules, pourcentage non corrélé avec le traitement antiviral ou la présence du VIH en culture. Quatre-vingts pour cent de ces lymphocytes ont un phénotype CD4 principalement à mémoire (80 %). Le nombre de ces CD4 muqueux est corrélé de façon négative avec le chiffre des CD4 sanguins. L'autre étude⁵ a montré que dans la salive, les IgA anti-p24 baissaient plus tôt que les IgA anti-gp160 et avant que les symptômes cliniques apparaissent.

Anticorps « vaccinaux »

Une équipe française a présenté deux études sur l'exploration de l'immunité humorale chez l'homme. La première⁶ portait sur la recherche d'anticorps contre le VIH aux niveaux cervico-vaginal et salivaire chez des personnes infectées par le VIH non traitées, et avec des CD4 > 350 mm³. Chez ces personnes, il a été confirmé que les anticorps spécifiques de type IgG prédominaient sur le type IgA (habituellement rencontré au niveau des muqueuses), et que la quantité d'anticorps spécifiques était plus importante au niveau cervico-vaginal que dans la salive. Dans cette étude, ils ont été retrouvés de façon minoritaire. Il est probable que les réponses détectées au niveau de ces muqueuses soient majoritairement d'origine sanguine et que ces anticorps aient traversé la muqueuse. Par contre, des quantités non négligeables d'IgA ont été retrouvées dans le sang, ce qui est inhabituel et probablement le témoignage d'un dérèglement du système immunitaire.

Laurent Finkielstejn
(hôpital Cochin-Port-Royal)

La seconde étude⁷ portait sur des personnes non infectées et participant à des essais de préparations vaccinales contre le VIH. C'est la première fois que l'on recherchait des réponses anticorps au niveau des muqueuses de sujets vaccinés contre le VIH. Les préparations testées étaient des virus canarypox recombinants pour le VIH. Il s'agit de vecteurs viraux transportant des gènes du VIH codant pour l'enveloppe externe (ENV) et interne (GAG), une partie d'enzyme (protéase) et d'un gène de régulation (NEF). Les immunisations ont été effectuées dans un muscle. Initialement, les réponses immunologiques ont été explorées dans le sang, dans la salive et au niveau cervico-vaginal, puis elles ont été étendues au niveau rectal et vaginal.

Les anticorps induits par les vaccins n'ont été détectés que chez quelques volontaires et en très faible quantité, principalement au niveau cervico-vaginal. Ils étaient de type exclusivement IgG. Aucune production locale d'anticorps n'a été retrouvée ; ces anticorps proviennent très certainement du sérum. Il est peu probable que ces anticorps « vaccinaux » soient protecteurs.

Plusieurs études sur l'animal (le singe) ont été présentées. En général, dans ce type d'étude, l'objectif est d'obtenir une protection contre l'infection dans le modèle VIH (chimpanzé) (ou SIV chez le macaque). Les animaux sont vaccinés avec des préparations antigéniques par différentes voies (muqueuse ou parentérale), puis, une fois obtenus les résultats d'immunogénicité, ils sont infectés par voie génitale ou sanguine.

Cependant, ces différents modèles animaux sont imparfaits. Le chimpanzé ou le gibbon sont les seuls animaux infectables par le VIH, mais ne développent pas la maladie. Le macaque peut s'infecter, mais il faut avoir recours au virus SIV, et la maladie qu'il développe, bien que très proche du sida, n'est pas exac-

Il est possible que l'immunité locale développée par une personne infectée soit efficace contre le VIH et diminue ainsi l'infectiosité.

tement identique sur le plan immunologique. Pour pallier ces problèmes, il a été fabriqué un virus chimère constitué du génome du SIV contenu dans l'enveloppe du VIH, appelé SHIV, capable d'infecter des singes, de déclencher la maladie et des réponses immunitaires proches du sida de l'homme. On a également utilisé des souris « humanisées » irradiées, chez lesquelles on peut faire se multiplier des lymphocytes humains infectables par le VIH. Il est important d'étudier la physiopathologie de l'infection chez ces animaux, certaines études chez l'homme n'étant pas accessibles. Ainsi, une équipe a étudié la muqueuse rectale du macaque⁸, montrant une homologie étroite de celle-ci avec la muqueuse rectale de l'homme sur les plans histologique et phénotypique. Ce qui donne une validité aux études immunologiques muqueuses effectuées sur ce modèle. Les essais d'infection intrarectale par le SIV sur ces macaques montrent que la charge virale est plus importante au niveau des ganglions locaux qu'au niveau des ganglions périphériques, et qu'une réponse immunitaire précoce existe au niveau des ganglions mésentériques de drainage. Une autre équipe⁹ a suivi la cinétique d'apparition des anticorps au niveau sanguin et au niveau des muqueuses rectales et vaginales, après infection par le SIV. Les anticorps contre l'enveloppe externe (ENV) apparaissent dans le sang dès la troisième semaine et après le deuxième mois au niveau des muqueuses. Les anticorps contre l'enveloppe interne (GAG) sont détectés avant les anticorps contre ENV au niveau des muqueuses. Trois mois après l'infection, des anticorps de type IgG et IgA contre ENV et GAG sont retrouvés dans les sécrétions muqueuses. Plusieurs équipes ont cherché à protéger des singes d'une infection par voie muqueuse (génitale ou rectale) après vaccination associant ou non la voie muqueuse et générale. L'immunité développée par ces animaux n'explique pas toujours la protection variablement obtenue. Ainsi, l'équipe de Marc Girard¹⁰ a immunisé cinq chimpanzés par voie

intramusculaire seule ou associée à la voie intrarectale, vaginale ou orale avec un vecteur canarypox recombinant exprimant ENV, GAG et la protéase du VIH. Presque tous ont été protégés, sans que cela soit expliqué par un titre élevé d'anticorps spécifiques ou neutralisants au niveau sérique, ou sécrétaires au niveau des muqueuses.

De son côté, Polacino¹¹ a infecté des macaques par le SIV. Ces mêmes macaques avaient déjà été protégés d'une précédente infection par le SIV suite à un essai d'immunisation par la protéine d'enveloppe du SIV. Le seul macaque qui a été non protégé avait le titre le plus bas d'anticorps au niveau muqueux.

Sites d'immunisation

Buge¹² a immunisé six macaques rhésus par voies intranasale et intratrachéale avec un adénovirus recombinant exprimant la gp120 (ENV) du SIV, suivi d'une injection de gp120. Une réponse IgG est présente chez presque tous les macaques aux niveaux nasal et vaginal, ainsi qu'au niveau sérique. Une lymphoprolifération contre ENV est présente chez la moitié de ces macaques. Un *challenge* par voie vaginale est prévu prochainement.

D'autres travaux ont porté sur les moyens de renforcer les réponses immunes muqueuses et sanguines; certains visent également à tester différentes voies d'immunisation muqueuse. Certains sites d'immunisation, comme les voies nasale, rectale ou vaginale, semblent prometteurs pour induire une immunité locale et parfois générale.

Bukawa *et al.*¹³ ont immunisé des souris par un peptide constitué d'une partie de l'enveloppe externe (V3) et gag par voies orale, rectale ou vaginale, associé ou non à la toxine cholérique. Il a obtenu des titres importants d'IgA sécrétaires avec une prédominance d'IgA dans les selles, quand l'immunisation était faite par voie intrarectale, par rapport à la voie vaginale. Des anticorps induits étaient capables de neutraliser une souche sauvage et des CTL étaient obtenues quand la toxine cholérique était associée, et cela de

façon plus importante par la voie intrarectale. Mitchell *et al.*¹⁴ ont utilisé la vitamine D comme adjuvant d'une préparation d'ADN de la gp160 du VIH injecté par voie intramusculaire ou nasale chez des souris. Ils ont ainsi montré que la vitamine D était capable de stimuler la réponse IgA spécifique au niveau parotidien.

Van Cott¹⁵ a testé chez la souris une gp160 oligomérique présentée sous forme de liposome ou de protéosome. L'immunisation a eu lieu par voie nasale, vaginale ou sous-cutanée. Cette immunisation a induit une forte réponse IgG et IgA sérique et vaginale, sauf lorsque l'injection était effectuée par voie sous-cutanée.

Plusieurs travaux exploitaient la présence d'anticorps anti-VIH au niveau de la salive ou de l'urine, avec pour objectif de mettre au point un test diagnostique. La plupart de ces tests sont sensibles et spécifiques, mais pas à 100 %. Le problème qui se pose est le manque de sensibilité à un stade précoce. Ces tests doivent être réservés à certaines utilisations, comme des études épidémiologiques (faciles à réaliser, sans eau, ni électricité), et non pas à l'échelle individuelle.

Enfin, la charge virale VIH est de plus en plus étudiée dans les liquides de sécrétion, comme le sperme, la salive, etc. Bien qu'ils soient fondamentaux dans la réflexion sur l'infectiosité de ces liquides, aucun de ces travaux n'étudiait l'immunité en parallèle.

La conférence de Vancouver a été marquée par le retour en force de la recherche fondamentale. Beaucoup de travaux présentés étaient consacrés à la virologie et à l'immunologie. Cependant, on peut regretter qu'une seule séance orale ait été consacrée à l'immunité muqueuse, montrant que les recherches dans ce domaine sont encore trop peu développées, surtout chez l'homme. Il est nécessaire de comprendre chez l'humain les modes de pénétration et de dissémination du virus dans l'organisme, et les mécanismes, immunologiques ou non, rentrant en jeu.

1. Mc Elrath *et al.*, abstract, ICAAC, Nouvelle-Orléans, 1996.

2. S. H. Kazmi *et al.*, « Assessment of HIV inhibitor activity in saliva and other body fluid », MoA 1073.

3. L. Bélec *et al.*, « Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in cervicovaginal secretions from HIV-negative and HIV-positive women », TuC 2685.

4. A. D. Bardegué *et al.*, « Lymphocyte shedding from genital tract of HIV-infected women: immunophenotypic and clinical correlates », WeA 3033.

5. S. Matsuda *et al.*, « Characteristics of IgA anti-HIV antibodies in plasma and saliva from seropositive individual », WeA 3016.

6. L. Finkielstein *et al.*, « Exploration of mucosal immunity in HIV-1 and its application to vaccine trials », WeA 394.

7. D. Salmon *et al.*, « Immunogenicity of a live recombinant canarypox virus expressing gp120tm-MN/GAG/protéase-LAI (vCP205) boosted with a p24E/V3-MN peptide (CTLB-36) in HIV negative volunteers (ANRS VAC 03) », MoA 155.

8. A. Couedel-Courteille *et al.*, « Immunological study of the macaque digestive mucosa before and after rectal SIV infection », WeA 395.

9. L. Kuller *et al.*, « Mucosal antibody production in pig-tailed macaques following intrarectal infection by SIVmne », WeA 143.

10. M. Girard *et al.*, « Immunization with an HIV-1 canarypox virus recombinant confers protection against genital HIV-1 challenge in chimpanzees », WeA 393.

11. P. Polacino *et al.*, « Immunization with SIVmne

envelope (gp160) vaccines protected macaques against intrarectal challenge by uncloned virus », MoA 103.

12. S. L. Buge *et al.*, « Adenovirus host range mutant-SIV recombinant vaccine trial in rhesus macaques », MoA 102.

13. H. Bukawa *et al.*, « A macromolecular multicomponent peptide vaccine candidate induces mucosal immunity against HIV-1 », MoA 152.

14. W. M. Mitchell *et al.*, « Induction of mucosal and systemic immune response to HIV-1 gp160 by genetic vaccination », WeA 390.

15. T. C. Van Cott *et al.*, « Mucosal and systemic immune responses to parenteral and intranasal administration of an oligomeric HIV-gp160 vaccine », WeA 391.

L'ADN « nu » : nouvelle piste vaccinale ?

Un nouveau type de préparation vaccinale, encore à un stade très expérimental puisque testé uniquement sur des modèles animaux, a été présenté à plusieurs reprises à Vancouver. Il s'agit d'utiliser non plus les protéines caractéristiques du VIH, mais un fragment du matériel génétique (ADN ou ARN) du virus lui-même, codant pour l'une ou l'autre des protéines qui le constituent.

En effet, on a constaté qu'un fragment d'ADN introduit dans le noyau d'une cellule est capable dans certaines conditions de s'exprimer, et que la protéine qui en résulte est fonctionnelle. On devrait donc pouvoir « vacciner » les populations en utilisant un fragment d'ADN qui contiendrait le gène d'une protéine spécifique du VIH, associé à une séquence promotrice capable de déclencher l'expression de ce fragment d'ADN.

C'est ainsi que, trois mois après l'injection intramusculaire à des singes macaques d'une préparation vaccinale contenant une partie du gène codant pour la protéine d'enveloppe du VIH, on a pu observer la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre cette protéine. Ces résultats, obtenus d'abord à partir de souches de virus maintenues en culture en laboratoire, ont pu être reproduits en utilisant l'ADN de souches sauvages circulant normalement à travers les populations¹.

De récentes études ont mis en évidence l'importance des cellules T cytotoxiques (CTL) dans la prévention de l'infection et dans la prolongation d'un état clinique satisfaisant chez les personnes infectées par le VIH. Or, l'administration à des souris d'un fragment d'ADN codant pour la protéine NEF du VIH1 (protéine dont le rôle exact n'est pas encore élucidé, mais qui semble jouer un rôle important dans le développement de la maladie) conduit à la formation de CTL spécifiques de la protéine NEF du VIH, qui sont donc capables de détruire sélectivement les cellules infectées².

D'autre part, si on associe dans une préparation vaccinale une fraction d'ADN codant pour une partie de la protéine d'enveloppe (la boucle V3) avec des fragments (peptides) synthétiques de cette même boucle V3, on est capable d'induire une double réponse : hu-

morale par production d'anticorps neutralisants, et cellulaire par augmentation du nombre des CTL. Ces résultats sont reproduits chez différentes espèces animales : souris, lapin et singe macaque³. L'obtention de cette double réponse paraît indispensable pour l'obtention d'un vaccin efficace chez l'homme. Elle est d'ailleurs activement recherchée dans les essais vaccinaux réalisés sur les volontaires sains (voir l'article de D. Salmon-Céron).

Un problème qui se pose pour tout essai vaccinal est de connaître l'ampleur de la réponse immune de l'organisme. Qu'en est-il après une vaccination réalisée à l'aide d'ADN viral ? Ceci a été recherché dans un modèle de primate non humain, le singe rhésus. Après administration de fragments d'ADN codant pour la protéine d'enveloppe du VIH1, *Lekutis et al.* ont recherché le profil de sécrétion des cytokines induit par ce type de vaccination. Ils ont démontré qu'il était compatible avec une réponse CTL accrue⁴.

Des promesses à valider

Une bonne préparation vaccinale doit enfin être particulièrement immunogénique. On peut augmenter son immunogénicité par différents procédés, par exemple en utilisant certains adjuvants au cours de son inoculation dans l'organisme à vacciner. Ce procédé est couramment utilisé au cours des mises au point des vaccinations classiques.

*Shin et al.*⁵ ont montré qu'il en était de même dans le cas d'un essai de vaccination à base d'ADN nu après avoir inoculé par voie intramusculaire à des souris un fragment d'ADN codant pour la protéine REV du VIH1 (protéine impliquée dans le cycle de réplication), seul ou associé à différents composés comme les liposomes ou des agents myotoxiques. De même, on est capable d'augmenter la réponse immunitaire des souris si on leur administre conjointement des fragments d'ADN codant pour la protéine d'enveloppe du VIH et des fragments d'ADN codant pour une protéine dont le rôle est d'activer le système immunitaire (l'interleukine-12), et qui constitue ici un adjuvant vaccinal de choix⁶.

Cette méthode de vaccination à l'aide d'ADN nu paraît donc prometteuse. On peut stimuler le système immunitaire sans introduire dans l'organisme le génome du VIH. Elle offre plu-

**Hélène Pollard
(ANRS)**

sieurs avantages : les antigènes spécifiques du VIH sont produits dans l'organisme sous forme de protéines « natives », ce qui favorise leur efficacité vis-à-vis du système immunitaire en générant des anticorps capables de reconnaître les protéines virales sous leur forme réelle. De plus, en injectant plusieurs fragments d'ADN codant pour des protéines différentes, on doit augmenter l'efficacité de la vaccination et réduire le nombre de rappels. Enfin, la facilité de production de l'ADN et sa stabilité thermique, qui permet de supprimer la chaîne du froid indispensable à la bonne conservation des vaccins classiques, font du vaccin à l'ADN nu une méthode d'immunisation aisément utilisable dans les pays en voie de développement.

Par contre, avant d'appliquer cette méthode à l'homme, un nombre important de vérifications s'imposent. Il faudra s'assurer que les fragments d'ADN viral introduits dans l'organisme ne s'intègrent pas dans le génome des cellules de l'hôte. Il faudra vérifier que l'expression de l'antigène viral est suffisamment longue pour que s'établisse une protection durable. On devra aussi évaluer les risques d'apparition d'une tolérance de l'organisme envers cet antigène étranger, ce qui aurait pour conséquence une perte de réaction immunitaire de l'organisme lors d'un contact renouvelé avec le VIH. Mais, inversement, il faudra également veiller à ce qu'une hyperstimulation du système immunitaire induite par les protéines vaccinales produites en quantité ne se développe pas. ■

1. J. Fukushima et al., « Efficacy of a DNA vaccination to induce neutralizing antibody and cytotoxic cells against HIV-1 », *MoA* 150.

2. A. Yusuke et al., « Induction of HIV-1 NEF specific CTLs by NEF expressing DNA vaccine », *MoA* 522.

3. K. Kamajima et al., « The combination of DNA and peptide vaccines induced strong immunities against HIV-1 in both humoral and CMI », *MoA* 151.

4. C. Le Kutis et al., « Characterization of the HIV-1 env. specific CD4+ helper T lymphocyte response of DNA-vaccinated rhesus monkeys », *WeA* 281.

5. S. Shin et al., « Enhancement of HIV vaccine immunogenicity by modification of delivery systems and effect of adjuvants », *WeB* 3373.

6. T. Tsuji et al., « TCA3 and interleukin-12 as adjuvants on candidate HIV-1 DNA vaccine », *TuA* 2100.

La charge virale en première ligne

La quantification de l'ARN viral plasmatique, qui est la méthode actuellement la plus répandue pour mesurer la charge virale présente dans le sang circulant au cours de l'infection par le VIH, était omniprésente dans les communications de la conférence de Vancouver. Belle revanche pour une approche qualifiée, il y a encore quelques années, de « marqueur indirect » (« surrogate marker ») !

Deux faits relativement récents ont déterminé le succès de ce marqueur. D'une part, il y a eu la reconnaissance que l'infection par le VIH est, comme son nom l'indique, et malgré sa grande complexité, une maladie infectieuse de cause virale (non, ce n'était pas exactement la même chose de dire que le VIH est l'agent du sida). D'autre part, des trousseaux de mesure présentant de bonnes performances ont été commercialisés et ont permis une utilisation plus large de ce marqueur.

John Mellors, en complétant les résultats rapportés récemment dans *Science*¹, a confirmé la valeur pronostique de la charge virale dans la cohorte MACS². Les risques d'évolution vers le sida et vers le décès sont bien

que dans les groupes de sujets progressifs témoins. L'évaluation précoce de la charge virale chez l'enfant a conduit à une conclusion semblable, à quelques nuances près. La charge virale n'a pas de valeur prédictive au cours du premier mois de vie mais l'acquiert entre deux et trois mois, d'après Elaine Abrams, avec un risque de 50 % d'évolution vers le sida ou le décès dans l'année si le nombre de copies/ml est supérieur à 1 million³. Cette étude, comme celle de Lynne Mofenson⁴, montre aussi que la charge virale moyenne chez les enfants infectés est plus élevée que chez l'adulte.

Un outil d'évaluation

Les essais thérapeutiques sont sûrement les situations où l'irruption de la charge virale est la plus évidente. Vu le nombre des communications, il serait vain d'en dresser un bilan exhaustif. Quelques points sont à souligner. Il faut rappeler que, dans ce contexte, on exprime la réduction de la charge virale essentiellement en log (1 log est la réduction d'un facteur 10, 2 log la réduction d'un facteur 100, etc.). Les premiers résultats virologiques de l'essai Delta, rapportés par Françoise Brun-Vézinet, montrent des diminutions de 1,6 log,

**Henri Agut (Cervi,
hôpital de la Pitié-Salpêtrière)**

bénéfice clinique⁵. Le traitement des primo-infections est aussi associé à des diminutions remarquables de la charge virale. Sous bithérapie AZT + ddI⁷, trithérapies par AZT + ddI + 3TC⁸ ou AZT + ddI + ritonavir⁹, la charge virale est devenue indétectable chez l'immense majorité des personnes traitées. Il est encore trop tôt pour voir si cette réduction précoce de la charge virale est bien associée, comme on le souhaite, à un bénéfice clinique à moyen et long termes.

Enfin, la charge virale est un outil pour comprendre la physiologie de l'infection virale, comme l'ont montré David Ho¹⁰ et John Coffin¹¹. La charge virale, persistant après l'explosion de la primo-infection, peut se définir comme un état stationnaire résultant d'un équilibre entre le virus et son hôte. Le niveau de cet état stationnaire, persistant pendant des années, serait révélateur de la vitesse d'évolution de l'infection et cela expliquerait la valeur pronostique du marqueur charge virale. A partir de cet état stationnaire, la diminution de la charge virale sous traitement peut permettre d'évaluer la cinétique de réplication du virus. David Ho a montré que cette diminution est biphasique, correspondant à l'inhibition de la multiplication virale dans deux compartiments distincts de cellules infectées : les lymphocytes infectés de façon active, dont la demi-vie moyenne serait de 1,25 jour – un compartiment constitué par les lymphocytes infectés de façon latente – et les monocytes macrophages, dont la demi-vie serait de 13,3 jours. Les extrapolations de ces données pour calculer le temps nécessaire à une éradication totale du virus sous thérapie ont paru cependant insuffisamment fondées.

Ces réels succès de la mesure de la charge virale ne doivent pas occulter les nombreuses questions sur ce marqueur qui n'ont pas encore reçu de réponse à Vancouver. La principale concerne l'utilisation raisonnée de ce marqueur pour le suivi individuel des personnes infectées, et regroupe en fait une multitude de sous-questions distinctes. Comment utiliser la valeur pronostique de la charge virale, établie sur des cohortes d'individus, pour décider de la date et des modalités d'un pre-

En analyse univariée ou multivariée,
la diminution de la charge virale
est prédictive de l'évolution clinique.

corrélés avec le nombre de copies/ml. Cinq classes ont été définies : ≤ 500 , 501-3 000, 3 001-10 000, 10 001-30 000, $> 30 000$ copies par ml, avec un risque croissant pour l'évolution vers le sida et le décès. Il existe également une corrélation avec la pente d'évolution des CD4. La prise en compte du nombre des CD4 dans un arbre de régression où la première ramification est le nombre de copies d'ARN, et la deuxième ramification le nombre des CD4, a permis d'affiner encore plus la valeur pronostique de ces marqueurs.

Les résultats chez les sujets non progressifs à long terme vont dans le même sens : dans l'ensemble des communications présentées sur ce thème, la charge virale était plus faible

1,3 log et 0,5 log pour les groupes de traitement AZT + ddI, AZT + ddC et AZT seul, respectivement⁶. Le calcul de l'aire sous la courbe a permis d'avoir une vision intégrée de l'action des thérapeutiques sur une longue durée : il n'y a pas de différence significative entre les deux bithérapies après deux ans de traitement, alors que les effets de la monothérapie sont significativement inférieurs. En analyse univariée ou multivariée, la diminution de la charge virale est prédictive de l'évolution clinique. David Katzenstein a rapporté pour sa part les résultats de l'essai ACTG 175, dans lequel étaient comparées des monothérapies AZT ou ddI à des bithérapies AZT + ddI ou AZT + ddC. Il a montré lui aussi une corrélation entre la diminution de la charge virale et le

mier traitement antiviral pour un individu donné? La valeur pronostique de la charge virale est-elle modifiée ou maintenue après traitement? Comment utiliser les variations ultérieures de ce marqueur pour changer ou moduler le traitement initial? Comment intégrer à ces schémas de décision les progrès tech-

niques de survenue rapide (le seuil de détection est passé, en moins de deux ans, de 10 000 à 20 copies/ml)? Patrick Yeni¹² a eu raison de rappeler, à Vancouver, que les autorités françaises, suite à la publication du rapport de Françoise Brun-Vézinet et Jean Dormont¹³, ont permis un accès régulé mais

généralisé à ce nouveau marqueur pour toutes les personnes infectées, un privilège que n'ont manifestement pas les séropositifs canadiens et américains. Ce pari généreux a sa part de risque et un coût élevé. Il serait dommage qu'il ne serve pas aussi à répondre à certaines des questions posées. ■

1. J. W. Mellors *et al.*, «Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma», *Science*, 1996, vol. 272, p. 1167-1170.

2. J. W. Mellors *et al.*, «Pronostic value of plasma HIV-1 RNA quantification in seropositive adult men», *WeB* 410.

3. E. J. Abrams *et al.*, «HIV viral load early in life as a predictor of disease progression in HIV-infected infants», *WeB* 311.

4. L. Mofenson *et al.*, «Relationship between HIV-1 RNA copy number and mortality in HIV-infected children followed in the NICHHD IVIG clinical trial», *WeB* 315.

5. F. Brun-Vézinet *et al.*, «HIV viral load

changes in Delta patients», *MoB* 292.

6. D. A. Katzenstein *et al.*, «Suppression of plasma HIV RNA by reverse transcriptase inhibitors prevents AIDS and death in ACTG 175; combination and monotherapy with ZDV, ddI and ddC», *MoB* 293.

7. L. Perrin *et al.*, «Reduced viremia and increased CD4/CD8 ratio in patients with primary HIV infection treated with AZT-ddI», *WeB* 532.

8. A. G. Saimot *et al.*, «A triple nucleoside analogue combination in four patients with primary HIV-1 infections: towards complete virological remissions», *MoB* 1332.

9. M. Markowitz *et al.*, «Triple therapy with

AZT, 3TC and ritonavir in 12 subjects newly infected with HIV-1», *ThB* 933.

10. A. S. Perelson *et al.*, «How long should treatment be given if we had an antiretroviral regimen that completely blocks HIV replication?», *ThB* 930.

11. J. M. Coffin, «HIV viral dynamics», *Th* 18.

12. P. Yeni, «Viral load», discussion de la session n° 336.

13. F. Brun-Vézinet, J. Dormont, «Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH. Méthodes et indications», ministère du Travail et des Affaires sociales, *Flammarion Médecine-Sciences*, 1996, 47 p.

Chémokines et VIH

Depuis décembre 1995, un nombre croissant de publications dans le domaine du VIH concerne les chémokines et leurs récepteurs. Plusieurs sessions ont porté directement ou non sur ce sujet à Vancouver. La synthèse des différents travaux publiés, la plupart au cours de l'été 1996, nous a semblé préférable à un compte rendu de ce congrès, qui serait beaucoup moins précis.

En introduction, on rappellera les différents tropismes du VIH et présentera brièvement les chémokines.

- Le VIH 1 se réplique dans les cellules exprimant le récepteur CD4, macrophages et lymphocytes T auxiliaires essentiellement. L'entrée du VIH 1 requiert la molécule CD4, sur laquelle s'attache la glycoprotéine d'enveloppe du virus. Le fait que des cellules de souris exprimant la molécule CD4 humaine ne sont pas permissives au VIH 1 laisse penser qu'un deuxième récepteur au moins est nécessaire à l'entrée du virus. D'autres études ont montré que le VIH 1 se « modifiait » par passages successifs sur des lignées établies de lymphocytes T; on obtient ainsi des

souches dites lymphotropes, qui poussent sur des lymphocytes T (lignées établies et lymphocytes primaires) mais pas sur des monocytes ou des macrophages primaires. A l'inverse, de nombreux isolats primaires de VIH 1 sont capables d'infecter des monocytes, macrophages ou lymphocytes T isolés des leucocytes sanguins (lymphocytes primaires) mais ne se répliquent pas dans des lignées de lymphocytes T: ce sont des souches dites monotropes. Cette différence de tropisme cellulaire est liée à une différence de séquence de la glycoprotéine d'enveloppe, la gp120.

- Les chémokines représentent une famille de molécules qui sont des facteurs chimiotactiques indispensables au recrutement de cellules circulantes sur le site inflammatoire. De nombreuses chémokines ont été décrites depuis 1987, présentant 20 à 50 % d'homologie entre elles. On distingue deux sous-groupes en fonction de la position des deux premières cystéines présentes dans leur séquence et qui sont soit adjacentes (C-C ou b-chémokines), soit séparées par un autre acide aminé (C-X-C ou a-chémokines). Les chémokines s'attachent spécifiquement à un récepteur, protéine membranaire, présent sur la cellule cible et possédant sept domaines

Yves Rivière
(Institut Pasteur)

transmembranaires couplés aux protéines G. Le contact de la chémokine avec son ligand récepteur conduit au transfert d'un signal par l'intermédiaire des protéines G.

Depuis l'observation initiale de C. Walker en 1986¹, on sait qu'une sous-population de lymphocytes T, les lymphocytes CD8+, peut inhiber la réplication du VIH *in vitro* par l'intermédiaire de facteurs solubles. En décembre 1995 sont parus deux articles relatifs à la nature de ces facteurs diffusibles impliqués dans le contrôle de la réplication du VIH *in vitro*:

- d'une part une cytokine, l'interleukine-16 (IL-16), facteur chémoattractant pour les lymphocytes mais n'appartenant pas à la famille des chémokines². Il n'y a pas eu de confirmation de ces résultats à l'heure actuelle;

- d'autre part, Cocchi et coll. ont rapporté que les chémokines RANTES, MIP-1 α et β sécrétées par les CD8 dans le cas d'infection par un isolat monotrope sont des facteurs inhibiteurs de la réplication virale. En effet, cette inhibition n'est pas observée sur un isolat lymphotrope³.

L'observation de Cocchi et coll., montrant que l'infection des cellules T CD4+ par des isolats primaires de VIH1 est inhibée par les trois peptides chémoattractifs de la famille des b-chémokines, RANTES, MIP-1 α et β , a permis de poser l'hypothèse que l'effet suppresseur de ces chémokines se faisait par l'attachement à un récepteur servant de cofacteur pour la fusion des souches virales monotropes. En utilisant des techniques *in vitro*, plusieurs groupes ont montré que les CC-chémokines RANTES et MIP-1 α et β in-

qu岸ées dans le contrôle de la réplication virale par les lymphocytes CD8+.

La mise en évidence de CC-CCR5, d'une part, et de la fusine, d'autre part, comme cofacteurs de l'infection par des isolats monotropes et lymphotropes, respectivement, permet de penser que l'adaptation des isolats primaires sur des lignées de lymphocytes T serait la conséquence de la sélection *in vitro*. Par exemple, l'utilisation de la fusine comme cofacteur pourrait être due à un défaut d'expression de CC-CCR5 sur les lignées T. *In vivo*,

infection. De plus, ce phénomène est observé avec des isolats monotropes. Ces auteurs mettent également l'accent sur la nature de la séquence de la troisième boucle hypervariable de l'enveloppe pour expliquer la différence entre les souches lymphotropes et monotropes. Quatre mois plus tard, cette résistance était annoncée comme liée à un défaut du gène codant pour le récepteur de RANTES, CC-CCR5, se traduisant par une délétion de 32 paires de bases. La protéine tronquée qui en résulte n'est pas exprimée à la surface des cellules, et n'est pas fonctionnelle en ce qui concerne la transduction des signaux caractéristiques des chémokines (la protéine tronquée n'a ni la troisième boucle intracellulaire, ni le domaine carboxyterminal cytoplasmique, régions impliquées dans l'interaction avec les protéines G). Cette observation est compatible avec la précédente puisque la présence de taux élevés de RANTES dans les surnageants de culture de cellules résistantes peut être expliquée par une absence de « consommation » de la chémokine, liée à l'absence d'un récepteur CC-CCR5 fonctionnel à la surface.

Des travaux qui permettraient de concevoir des chémokines modifiées, sans effets biologiques propres mais conservant leur action antivirale, sont nécessaires avant d'envisager des applications thérapeutiques.

hibent l'infection par des souches de VIH1 monotropes et la fusion de cellule à cellule dépendante de l'enveloppe monotrope. La présence du récepteur de ces chémokines CC-CCR5 et, dans une moindre mesure, des récepteurs CC-CCR3 et CC-CCR2b sur des cellules exprimant également le récepteur CD4 humain, permet la fusion avec d'autres cellules exprimant l'enveloppe d'isolats monotropes mais pas lymphotropes. On peut conclure de ces travaux que le récepteur aux CC-chémokines, CC-CCR5, est un facteur spécifique de l'espèce qui détermine la sensibilité des cellules aux isolats monotropes de VIH1⁴.

Interactions et cofacteurs

Concomitamment, d'autres travaux utilisant des techniques *in vitro* similaires ont montré qu'une autre glycoprotéine membranaire, membre de la famille des récepteurs aux CXC-chémokines, la fusine, est un cofacteur nécessaire à l'entrée et à la fusion pour les isolats lymphotropes de VIH1⁵.

Ce n'est que récemment qu'a été identifié le ligand de la fusine, le SDF-1, pour le terme anglais « stromal cell derived factor 1 », une CXC-chémokine, décrite initialement chez la souris, produite par les cellules stromales de moelle osseuse et ayant la capacité de stimuler la prolifération des précurseurs des lymphocytes B. De même que les CC-chémokines n'ont pas d'effet sur les souches lymphotropes, le SDF-1 humain n'a pas d'effet sur les souches monotropes⁶. Ces résultats concernant l'identification du ligand de la fusine permettent sans doute de concilier les résultats du groupe de Jay Levy (San Francisco), qui utilise un système expérimental dans lequel les CC-chémokines ne sont pas impli-

le passage de souches monotropes (n'induisant pas de syncytium, ou « NSI ») aux souches lymphotropes (formant un syncytium, ou « SI ») pourrait refléter un tel changement.

La boucle V3 de la protéine d'enveloppe a un rôle dans le tropisme cellulaire. Oravec et coll. ont montré que la chémokine RANTES inhibe sélectivement l'infection par les souches virales monotropes par un mécanisme de blocage de la fusion intervenant après l'attachement du virus à la cellule cible, et corrélé à la structure de la boucle V3⁷. Il est donc clair que la séquence de V3 de la gp120 influence l'utilisation du cofacteur membranaire. L'interaction avec le récepteur CD4 conduit à une modification conformationnelle de l'enveloppe, qui permettrait l'interaction avec un ou des cofacteurs. On peut imaginer au moins deux mécanismes possibles : soit une interaction directe entre l'enveloppe et CC-CCR5, qui serait alors un co-récepteur, soit une interaction indirecte via une autre molécule⁸.

Des travaux portant sur les mécanismes de résistance à l'infection de sujets séronégatifs pour le VIH, malgré une exposition au virus, ont également mis l'accent sur l'importance des chémokines et de leurs récepteurs. En avril 1996, Paxton et coll. ont rapporté que les lymphocytes CD4+ de deux sujets exposés au VIH et non infectés étaient résistants à l'infection *in vitro* par des isolats primaires ou des souches monotropes. Cette résistance était associée à une surproduction de RANTES par les lymphocytes CD4+ de ces sujets. Il est essentiel de noter que cette résistance n'est pas absolue ; il s'agit d'une différence quant à l'efficacité de la réplication virale dans les lymphocytes CD4+ de ces deux sujets chez lesquels il faut une très forte dose de virus pour produire une

Homozygotes et hétérozygotes

Indépendamment, un autre groupe rapportait la détection d'une délétion de CC-CCR5 avec une fréquence élevée dans un échantillon de la population caucasienne en Europe et pas dans les populations japonaise, d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale. Il s'agissait de la même délétion de 32 paires de bases dans la région codante, conduisant à un récepteur non fonctionnel. Dans une cohorte de sujets infectés par le VIH, ces auteurs rapportaient également l'absence d'homozygotes pour la délétion et la présence d'hétérozygotes, avec une fréquence 35 % plus faible par rapport à la population générale. Une étude portant sur un échantillon de la population nord-américaine vient d'être publiée par un autre groupe, qui montre des résultats voisins, à savoir la détection de la même délétion de CC-CCR5 avec une fréquence comparable dans la population caucasienne, l'absence d'homozygotes pour la délétion chez les sujets infectés par le VIH, et un risque relatif d'évolution vers la maladie plus faible chez les hétérozygotes par comparaison à ceux n'ayant pas de délétion. A l'inverse du précédent, ce dernier travail ne mettait pas en évidence de différence quant à la fréquence d'hétérozygotes entre les sujets infectés ou non par le VIH.

L'ensemble de ces résultats convergent quant à la résistance partielle *in vitro* aux isolats monotropes des cellules portant une délétion de CC-CCR5. Cependant, il est clair que l'hy-

pothèse d'une base génétique de la sensibilité à l'infection de l'homme par le VIH doit être confirmée par d'autres études de génétique des populations.

La portée de ces résultats est importante. Il faut cependant bien garder en mémoire que la résistance à l'infection des cellules portant les deux allèles délétés n'est pas absolue, ainsi que le notent les auteurs de ces travaux. En effet, ces cellules sont permissives à des très fortes doses de virus monotropes et ont une sensibilité normale aux isolats lymphotropes, ce qui suggère l'existence d'autres cofacteurs⁹.

La complexité de ces systèmes est illustrée par les travaux de Loetscher et coll., montrant que la capacité de réponse aux chémokines

de lymphocytes T mémoire humains est dépendante de l'interleukine-2 (IL-2), qui induit l'expression des récepteurs CC-CCR1, CC-CCR2, démontrant donc que l'expression des récepteurs aux CC-chémokines sur les lymphocytes T est régulée par l'IL-2. Elle est également illustrée par une observation de Schmidtmayerova et coll., montrant que si les CC-chémokines, RANTES, MIP-1 α et β inhibent l'infection de lymphocytes T4 par des isolats primaires de VIH 1, ces mêmes CC-chémokines stimulent la production virale lors d'infections de macrophages¹⁰.

Un éclairage nouveau

En conclusion, depuis moins d'un an l'interconnection entre trois aspects de la recherche

sur le VIH 1, à savoir l'étude du tropisme (mono- et lymphotropisme), de la spécificité d'espèce et de la nature des facteurs solubles suppresseurs de la réplication virale, a apporté un éclairage nouveau dans la connaissance de la biologie de cette infection.

Des travaux portant sur le mécanisme d'action des chémokines, qui permettraient de concevoir des chémokines modifiées, sans effets biologiques propres mais conservant leur action antivirale, sont nécessaires avant d'envisager des applications thérapeutiques telles que leur administration (ou celle de leurs dérivés) seule ou en association avec d'autres molécules.

1. C. M. Walker *et al.*, « CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication », *Science*, 1986, vol. 234, p. 1563-1566.
2. M. Baier *et al.*, « HIV suppression by interleukin 16 », *Nature*, 1995, vol. 378, p. 563.
3. F. Cocchi *et al.*, « Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells », *Science*, 1995, vol. 270, p. 1811-1815.
4. G. Alkhatib *et al.*, « CC-CCR5: a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage tropic », *Science*, 1996, vol. 272, p. 1955-1958.
- H. Choe *et al.*, « The b-chemokine receptors CC-CCR3 and CC-CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates », *Cell*, 1996, vol. 85, p. 1135-1148.
- H. K. Deng *et al.*, « Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1 », *Nature*, 1996, vol. 381, p. 661-665.
- B. J. Doranz *et al.*, « A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the b-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR2b as fusion cofactors », *Cell*, 1996, vol. 85, p. 1149-1158.
- T. Dragic *et al.*, « HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CCR-5 », *Nature*, 1996, vol. 381, p. 667-673.
- Y. Feng *et al.*, « HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane G protein-coupled receptor », *Science*, 1996, vol. 272, p. 872-876.
- J. F. Berson *et al.*, « A seven transmembrane domain receptor involved in fusion and entry of T-cell tropic human immunodeficiency virus type 1 strains », *J. Virol.*, 1996, vol. 70, p. 6288-6295.
- E. Oberlin *et al.*, « The CXC chemokine, stromal cell derived factor 1 (SDF-1), is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by lymphocyte-tropic HIV-1 syncytium-inducing strains », *Nature*, 1996, vol. 382, p. 833-835.
- C. A. Bleul *et al.*, « The lymphocyte chemoattractant SDF1 is a ligand for LESTR/Fusin and blocks HIV-1 entry », *Nature*, 1996, vol. 382, p. 829-833.
- T. Oravecz *et al.*, « b-chemokine inhibition of monocytotropic HIV-1 infection. Interference with a postbinding fusion step »,

- J. Immunol.*, vol. 157, p. 1329-1332.
8. H. Choe *et al.*, « The b-chemokine receptors CC-CCR3 and CC-CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates », *Cell*, 1996, vol. 85, p. 1135-1148.
9. M. Samson *et al.*, « Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor chain », *Biochemistry*, 1996, vol. 35, p. 3362-3367.
- W. A. Paxton *et al.*, « Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures », *Nature Medicine*, 1996, vol. 3, p. 412-417.
- R. Liu *et al.*, « Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection », *Cell*, 1996, vol. 86, p. 367-377.
- M. Samson *et al.*, « Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene », *Nature*, 1996, vol. 382, p. 722-725.
- M. Dean *et al.*, « Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene », *Science*, 1996, vol. 273, p. 1856-1862.
10. P. Loetscher *et al.*, « Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes », *J. Exp. Med.*, 1996, vol. 184, p. 569-577.
- H. Schmidtmayerova *et al.*, « Chemokines and HIV replication », *Nature*, 1996, vol. 382, p. 767.

Autres références :

- R. Gallo, « Novel biological means of control of HIV and AIDS », *MoA* 260.
- T. Dragic *et al.*, « b-chemokines inhibit HIV-1 entry into CD4+ cells via the C-C CKR-5 co-receptor », *MoA* 275.
- A. Fauci, « Host factors in the pathogenesis of HIV disease », *TuB* 290.
- J. Levy, « Challenges of HIV research as we approach the XXI^e century », *TuB* 291.
- C. E. Mackewicz *et al.*, « CD8+ T cell-mediated suppression of HIV replication: relevance of known chemokines and other cytokines », *TuA* 390.
- A. Rubbert *et al.*, « Effect of MIP-1 α , MIP-1 β and Rantes on suppression of HIV replication

- in T cell blasts and dendritic cell/CD4+ T cell cocultures », *TuA* 391.
- G. Poli *et al.*, « Chemokines regulate endogenous HIV replication: enhancement by MCP-1 and suppression by Rantes », *TuA* 392.
- E. Scala *et al.*, « Raised production of C-C chemokines by CD8+ T cells of long term non-progressor HIV-infected subjects », *TuA* 393.
- A. Garzino-Demo *et al.*, « On the mechanism of C-C chemokines (Rantes, MIP-1 α and MIP-1 β) mediated inhibition of HIV », *TuA* 394.
- K. F. T. Copeland *et al.*, « CD8 T lymphocyte-mediated suppression of HIV-1 LTR-mediated transcription shows no correlation with clinical stage of disease or health status », *TuA* 395.
- O. O. Yang *et al.*, « HIV-1 specific cytotoxic T lymphocytes inhibit HIV-1 replication by specific and non specific mechanisms », *WeA* 3036.
- J. M. Coffin, « HIV viral dynamics », *TH* 19.
- D. Weissman *et al.*, « Identification of multiple activities produced by CD8+ T cells that suppress HIV-replication », *ThA* 100.
- E. Barker *et al.*, « Ability of CD8+ cells to suppress HIV replication is dependent on the presence of cells expressing the CD28 molecule », *ThA* 101.
- D. J. Blackburn *et al.*, « CD8+ cell suppression of HIV occurs in lymphoid tissues as well as in peripheral blood of HIV-infected individuals », *ThA* 102.
- M. Février *et al.*, « Dual activity of a human CTL clones: cytotoxic activity and control of virus replication », *ThA* 103.
- F. A. Smail *et al.*, « The role of CD8+ anti CD4+ cytotoxic T lymphocyte activity in controlling HIV infection », *ThA* 104.
- A. Sato *et al.*, « CD8+ T cell culture fluids from HIV-infected individuals suppress HIV-1 long terminal repeat (LTR) driven transcription », *ThA* 105.
- M. Ascher *et al.*, « Lack of associations of chemotactic cytokines with viral burden, disease progression or lymphocyte subsets in HIV diseases », *ThA* 924.
- H. Deng *et al.*, « Identification of C-C chemokine receptor 5 as the major co-receptor for entry of macrophage tropic human immunodeficiency virus type 1 », *ThA* 927.

Sujets asymptomatiques à long terme et non progressseurs

La conférence a largement illustré l'intérêt que porte la communauté scientifique à l'étude des sujets asymptomatiques ou non progressseurs à long terme (ALT ou NP-LT) de l'infection par le VIH, puisque environ soixante communications y étaient consacrées. Leur multiplicité et le nombre de cohortes ou séries de malades étudiées illustraient également la très grande hétérogénéité du concept de NP-LT, dont il n'existe pas encore de définition stricte et universellement utilisée par la communauté scientifique.

En effet, si certains travaux étaient réellement consacrés aux sujets cliniquement asymptomatiques, sans traitement et à taux de CD4 normal pendant plus de huit à dix ans (notion d'ALT proprement dite), la majorité de ces études portaient sur des groupes de patients stables mais différents, traités ou non, symptomatiques ou pas, et à taux de CD4 variant entre 500 et 200/mm³ (non-progressseurs), voire < 100/mm³ (*long term AIDS-survivors*). Les conclusions quant aux paramètres liés à la non-progression ainsi que la fréquence de survenue de ces états stables diffèrent bien évidemment selon les définitions retenues. Il faut noter que la cohorte française ALT (152 participants) présentée dans trois communications s'insère dans une définition stricte : infection depuis plus de huit ans, absence de traitement, CD4 > 600/mm³ de façon continue au cours des cinq dernières années. Une quinzaine d'études épidémiologiques étaient présentées, rapportant les données actualisées de cohortes telles que la City Clinic Cohort de San Francisco (SFCC)¹, montrant une fréquence de 5 % de NP plus de dix ans après la séroconversion. Sur les 597 participants de cette cohorte séro-incidente, 50 % avaient développé un sida, 7 % avaient un taux de CD4 < à 200/mm³, 14 % entre 200 et 500/mm³, et 2 % sont décédés du sida dix ans après l'infection. Les NP-LT sont ainsi dé-

finis dans cette cohorte sur les critères suivants : infection asymptomatique depuis plus de dix ans, avec un taux de CD4 > à 500/mm³ de façon continue. Les probabilités cumulées de rester NP-LT sont alors de 76 % à 12 ans, de 49 % à 14 ans et de 29 % à 16 ans.

La cohorte de Nairobi² regroupe 30 NP-LT sur 198 femmes (survie > 7 ans, taux de CD4 > 500/mm³) qui diffèrent des 118 *long term survivors* (LTS) (survie > 7 ans, taux de CD4 < 500/mm³) de cette même cohorte par l'âge, plus jeune, et l'exposition plus importante à des pratiques sexuelles à haut risque, ainsi que par certains critères immunologiques. La cohorte tricontinentale « SeroConverters », suivie plus de sept ans et regroupant 285 sujets, rassemblée par Coutinho, montre des fréquences de NP allant de 1 %, selon les critères les plus stricts (CD4 > 500/mm³, perte des CD4 inférieure à 5 CD4/ans, sans traitement antirétroviral), à 17 % sur la seule notion de la dernière numération CD4 > 500/mm³ plus de dix ans après la contamination. La cohorte écossaise³ compte une fréquence ≥ 5 % de NP-LT, avec CD4 > 500/mm³ à dix ans sur les 950 suivis.

Entre 1 et 5 % de non-progressseurs

Dans l'ensemble, ces cohortes (comme la cohorte Française ALT) concluent à l'hétérogénéité importante des NP-LT, même à l'intérieur des définitions précisées ci-dessus. Les définitions les plus fiables des NP-LT sont celles qui reposent sur la pente des CD4, ce qui implique des fréquences de 1 % à 5 % de NP-LT. Avec le recul du temps, la fréquence de NP diminue selon toutes les définitions, avec une stabilité plus grande pour les définitions incluant la pente des CD4.

Les paramètres virologiques de ces NP-LT ont été rapportés dans une vingtaine de communications. Selon la SFCC⁴, les NP-LT ont rarement des cultures virales positives, et leur charge virale est fréquemment inférieure à 10 000 copies/ml. Selon la cohorte multicen-

Brigitte Autran, Fabienne Hadida (URA CNRS 625, hôpital de la Pitié-Salpêtrière)

trique des hémophiles centralisée au NIH et regroupant 190 sujets, cinq sujets sur neuf ayant une charge virale très basse (< 200 copies/ml) ont un statut NP-LT, contre dix parmi les 179 ayant une charge virale > 200 copies/ml. Cette très faible charge virale, en dessous des seuils actuels de détection, définit ainsi un paramètre de forte probabilité de non-progression. Dans cette même cohorte, le virus n'était jamais de type SI et la fréquence de PBMC infectés des NP-LT était très inférieure à celle observée chez les progressseurs. Ces derniers points semblent constants dans toutes les cohortes, qu'il s'agisse de la cohorte italienne⁵ ou ALT française⁶; cependant, les charges virales plasmatiques y sont généralement basses mais plus dispersées.

La recherche de virus défectifs

La variabilité des souches virales des NP-LT semble peu différente de celle observée chez les progressseurs, comme le montre la cohorte française⁷, mais il existerait une relation entre la diversité des séquences de l'enveloppe du virus et le déclin ultérieur des CD4⁸. Les virus défectifs ont également été recherchés : la moindre virulence des souches isolées chez les NP-LT pourrait être liée à des défauts des sucres⁹ présents dans l'enveloppe ou, dans le cas de la cohorte des patients NP-LT contaminés par un unique donneur à Sydney, à des délétions de longueur variable dans la séquence du gène Nef et des mutations du LTR, viral qui pourraient être à l'origine de la moindre pathogénicité de cette souche virale¹⁰. De la même façon, des délétions multiples du génome ont été retrouvées dans un groupe de dix non-progressseurs étudiés à Marseille¹¹.

Enfin, certaines caractéristiques immunologiques des NP-LT ont été rapportées : les fonctions des cellules CD4 sont normales dans la cohorte de Sydney¹², tandis que les lymphocytes CD4 sont significativement moins activés que ceux des progressseurs¹³. Ces données sont confirmées dans la cohorte française, où les fonctions CD4 spécifiques du VIH sont conservées chez les NP-LT,

La moindre virulence des souches isolées chez les NP-LT pourrait être liée à des défauts des sucres présents dans l'enveloppe.

Il semble bien que des caractéristiques génétiques, tant du virus que de l'hôte, se détachent et pourraient constituer un ensemble de facteurs prédisposant à l'absence de progression de l'infection.

contrastant avec la perte de réactivité spécifique des lymphocytes auxiliaires CD4 aux antigènes du VIH chez les progressifs¹⁴. À l'inverse, les réponses des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-VIH sont moins fréquemment détectées chez les individus à virémie cellulaire très basse, confirmant les données de l'UCLA, alors que les études de la SFCC montrent que certains NP-LT ont une activité CTL importante associée à une charge virale faible¹⁵. Les résultats de la cohorte d'Amsterdam¹⁶ ne rapportent pas d'effet protecteur des CTL contre la progression vers le sida. Ainsi, l'activité CTL ne semble pas capable à elle seule de protéger contre la progression. La capacité des cellules CD8 à produire des chémokines a également été étudiée: MIP-1 α semble produite en quantité plus importante chez les NP-LT étudiés à Rome¹⁷, mais des effets contradictoires ont été rapportés par G. Poli, rappelant la capacité d'une autre chémokine, MCP-1, à amplifier la réplication du VIH¹⁸. Enfin, les caractéristiques génétiques de l'hôte ont été abondamment analysées par le groupe de Kaslow¹⁹ sur la MACS, où un « score » HLA

peut être déterminé sur l'association de certains allèles « protecteurs » et la stabilité des CD4. Une cohorte anglaise²⁰ a recruté 168 NP-LT et montré que les allèles B27 et Cw*0627 sont associés à un retard dans la progression; l'allèle B*4901 étant associé à une progression rapide. De même, la cohorte française ALT²¹ et la cohorte de Sydney²² retrouvent l'association entre HLA-B27, -A3, -DR1 et absence de progression, confirmant l'existence d'un statut génétique particulier chez les non-progressifs à long terme. Il faut noter qu'aucune donnée génétique n'était encore disponible à cette conférence sur la génétique des corécepteurs du VIH.

Importante hétérogénéité

À l'inverse de ces facteurs génétiques, qu'ils proviennent de l'hôte ou du virus, diverses équipes ont étudié les caractéristiques socio-psychologiques des non-progressifs, les résultats préliminaires suggérant le faible impact de ces facteurs²³. De même, aucun facteur de risque (homosexualité, usage de drogue, transfusion, hémophilie) ne semble prédisposer à l'absence de progression²⁴.

Cette absence de progression est également retrouvée chez 37 % des enfants qui survivent à quinze ans sans sida²⁵, ou chez 25 % des enfants de plus de huit ans²⁶, seuls 5 % restant totalement asymptomatiques avec CD4 normaux dans la cohorte de Puerto Rico²⁷. Ainsi, quelques points remarquables émergent de cette conférence et concernent l'importante hétérogénéité de ce groupe de non-progressifs, comme l'illustre bien la cohorte française, où un tiers des ALT recrutés en 1994-95 avaient progressé entre l'inclusion et le prélèvement, définissant un groupe de LT-P (progressifs à long terme)²⁸. Cette hétérogénéité sous-tend les difficultés de la définition épidémiologique, immunologique ou clinique de ce groupe. Les données de la cohorte française ALT permettent néanmoins de caractériser ce statut NP-LT par un faible taux de réplication virale, une moindre activation du système immunitaire, une conservation des fonctions auxiliaires CD4 spécifiques du VIH, sans que le rôle protecteur des fonctions CTL n'apparaisse clairement. Néanmoins, alors qu'aucun de ces éléments ne suggère l'existence d'une solution de continuité entre progressifs et non-progressifs, il semble bien que des caractéristiques génétiques, tant du virus que de l'hôte, se détachent et pourraient constituer un ensemble de facteurs prédisposant à l'absence de progression de l'infection chez un nombre très restreint d'individus, bien inférieur sans doute à 5 % de la population infectée. ■

1. S. Buchbinder *et al.*, « Long-term non-progression in the San Francisco city clinic cohort », TuC 553.
2. J. Kimani *et al.*, « Correlates of long-term survival and immunologic non progression among HIV-1 infected sex workers in Nairobi », MoB 1260.
3. P. Rochette *et al.*, « Evaluation of problems presented by young gay men who go clubbing encountered during a prevention project: identité positive », WeC 3479.
4. S. Buchbinder *et al.*, *op. cit.*
5. F. Dianzani *et al.*, « Virological parameters in a HIV infected long term non progressors cohort », WeC 3467.
6. D. Candotti *et al.*, « Virological studies on the french cohort of HIV-1 infected long term non progressors », WeC 3464.
7. G. Sanchez *et al.*, « Populations of defective HIV-1 genomes in PBMC cells infected in vivo », TuA 513.
8. R. Markham *et al.*, « HIV-1 sequence variation as a predictor of CD4 T cell decline », TuB 315.
9. K. Grovit-Ferbas *et al.*, « HIV-1 envelope as a correlate of delayed progression to AIDS », TuA 2014.
10. A. Solomon *et al.*, « Genomic defects in attenuated HIV-1 from the Sidney bloodbank long-term non-progressors », MoA 1033.

11. G. Sanchez *et al.*, *op. cit.*
12. W. Dyer *et al.*, « Lymphoproliferative immune function in long-term survivors of transfusion acquired HIV infection », WeA 3051.
13. D. Zella *et al.*, « Different responsiveness to in vitro IL-2 stimulation of CD4+ T cells from asymptomatic HIV-1 seropositive progressor and non progressor subjects », TuA 2046.
14. F. Hadida *et al.*, « Immunological studies on the french cohort of 70 HIV-1 infected long-term non-progressors (LTNP) », MoA 393.
15. S. Buchbinder *et al.*, *op. cit.*
16. M. R. Klein *et al.*, « Kinetics of HIV-1 specific CTL during the clinical course of HIV-1 infection: further evidence for a general collapse of cellular immunity », TuA 281.
17. E. Scala *et al.*, « Raised production of C-C chemokines by CD8+ T cells of long term non-progressor HIV-infected subjects », TuA 393.
18. G. Poli *et al.*, « Chemokines regulate endogenous HIV replication: enhancement by MCP-1 and suppression by Rantes », TuA 392.
19. R. Kaslow *et al.*, « The influence of different MHC profiles on progression of HIV-1 infection in the multicenter AIDS cohort study (MACS) », WeC 3457.
20. P. J. Easterbrook *et al.*, « HLA class I genes and long-term non-progression in HIV infection », TuC 550.

21. I. Theodorou *et al.*, « Major histocompatibility gene frequencies in long term asymptomatic (LTA) HIV patients in France », TuB 195.
22. L. Ashton *et al.*, « Long-term asymptomatic HIV infection in Australia », TuC 551.
23. P. J. Easterbrook *et al.*, « The effect of modifiable lifestyle factors on disease progression in long-term HIV-1 infection », WeC 3471.
24. M. Troop *et al.*, « Long term HIV-infected non-progressors: no evidence for unique psychological characteristics », ThD 5158.
25. V. Pliner *et al.*, « Estimation of long term survival to AIDS in perinatally infected children », WeC 3473.
26. T. A. Rakusan *et al.*, « Clinical and virological characteristics of long-term survivors (LTS) of perinatally acquired HIV infection », WeB 3327.
27. I. Mendez *et al.*, « Older children with human immunodeficiency virus infection at San Juan city hospital, pediatric AIDS program », TuB 2309.
28. F. Hadida *et al.*, *op. cit.*

Traitements antiviraux : les essais phares et les questions en suspens

Cette conférence, XI^e du genre, a marqué l'histoire, encore balbutiante, du traitement de fond de la maladie VIH.

Tout d'abord, c'est la première fois que cette confrontation interdisciplinaire inscrit à son cahier des charges un véritable espace de questionnement (voir éditorial). Et ce débat inclut désormais clairement les stratégies thérapeutiques dans la perspective de traitements curatifs. Parmi les éléments qui apparaissent en filigrane des résultats cliniques, deux sources de questions s'imposent à tous les acteurs de la lutte contre le sida :

- La maladie VIH, et pas seulement le sida, demeure une maladie infectieuse. A ce titre, l'objectif virologique (charge virale à zéro, notamment) reste prioritaire. C'est dans cet esprit que la plupart des essais de trithérapie analysés sur un temps court et avec des marqueurs virologiques (différentiel delta de charge virale, élévation des CD4, pourcentage de patients avec charge virale indétectable, génotypes ou phénotypes de résistance) s'inscrivent. Mais peut-on s'en tenir uniquement à la charge virale plasmatique ?

- La mesure de la « charge virale » plasmatique apparaît comme un outil d'évaluation des molécules et des stratégies antirétrovirales. Néanmoins, la place de l'évaluation clinique et immunologique affinée (fonctionnalité des CD4, chémokines, etc.) reste à définir et à préciser en pratique clinique comme en recherche clinique.

Au-delà de ces deux axes d'interrogation se dégagent de Vancouver quelques lignes de force déjà pressenties lors du congrès de Washington en janvier 1996 :

- Il est désormais possible d'abaisser de façon durable (plus de 48 semaines par exemple ; cf. tableau 1) la charge virale plasmatique (ARN VIH 1) chez une majorité de malades (47 à 95 % selon les trithérapies retenues), cette charge virale se retrouvant en dessous du seuil de détectabilité retenu (< 200 copies par ml le plus souvent). C'est l'objectif « charge virale à zéro » atteint. Le choix et les limites de la technique « charge virale » posent néanmoins question. On sait depuis Vancouver¹ qu'en utilisant la PCR de sensibilité supérieure (< 20 copies/ml), on retrouve une positivité dans 90 % des cas de patients non traités,

mais jugés comme ayant une charge virale indétectable avec les kits à 200 copies/ml, et dans 50 % des cas pour des patients traités par une trithérapie. On sait aussi² selon une étude pilote que 12/16 patients traités ont une charge virale ganglionnaire détectable et que cette virémie ganglionnaire pourrait être plus élevée de 3 log par rapport au plasma. On a appris enfin très peu de choses, à Vancouver, de la charge virale dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients traités par des molécules dont on sait qu'elles se diffusent peu ou prou dans le système nerveux central. D'où ces questions importantes :

- La charge virale plasmatique et la cinétique virale observées dans le plasma des patients traités reflètent-elles ce qui se passe ailleurs, notamment dans le système nerveux central (SNC) ? Les ganglions ou le SNC peuvent-ils jouer le rôle de sanctuaire pour le VIH ?

- La plupart des essais de multithérapie permettent d'obtenir simultanément un « écrasement » de la charge virale, une élévation des CD4 et un bénéfice clinique (diminution des événements liés au sida et baisse du nombre de décès) (cf. tableaux 1, 2 et 3). La relation exacte qui lie « baisse de la charge virale » sous traitement et « bénéfice clinique » n'est pas connue. On ne sait pas encore, par ailleurs, après Vancouver, si les CD4 « récupérés » après multithérapie sont toujours pleinement fonctionnels (répertoire v β , prolifération).

- De nombreuses multithérapies ont d'ores et déjà une place possible dans les stratégies antirétrovirales. La conférence a permis :

- de préciser les résultats au-delà de 6 mois de certaines trithérapies présentées à Washington : AZT + 3TC + indinavir, AZT + ddl + indinavir, AZT + ddC + ritonavir, etc. ;

- de connaître les données préliminaires de multithérapies présentées çà et là comme « gagnantes » et/ou « innovantes » : d4T + 3TC + ddl (cf. tableau 4) ou ritonavir + saquinavir ;
- d'intégrer les résultats en termes de charge virale des grands essais comparatifs, de type Delta (cf. tableau 5), donnant, par exemple, un avantage à la bithérapie AZT + ddl.

Au-delà de ces conclusions, il est vrai parcellaires et provisoires, la conférence a permis d'analyser en détail quelques résultats d'essais cliniques :

Gilles Pialoux
(hôpital de l'Institut Pasteur, Paris)

■ Essai Merck 035

Largement médiatisé et épicerie d'un symposium satellite le dimanche 7 juillet (« *Changing the paradigm* »), le célèbre « essai Merck de trithérapie » a livré ses résultats à 48 semaines de traitement (tableau 1). Il s'agit d'un essai de phase III, concernant 97 patients prétraités par l'AZT (31 mois en moyenne) et comparant AZT + 3TC + indinavir à AZT + 3TC et à indinavir en monothérapie. Les malades inclus avaient entre 50 et 400 CD4/mm³ et une charge virale supérieure à 20 000 copies/ml.

La médiane de charge virale à l'inclusion était de 41 130 copies/ml, ce qui est assez bas compte tenu des possibilités de la trithérapie AZT + 3TC + indinavir en termes de delta de virémie plasmatique (soit -3 log, c'est-à-dire une charge virale divisée par 1 000). La médiane de CD4 était de 142 CD4/mm³. Après 52 semaines, 90/97 patients sont restés dans l'étude, ce qui atteste d'une excellente tolérance. Les effectifs ayant vu leur charge virale étudiée à 48 semaines sont néanmoins très faibles : 6/7 patients (86 %) dans le bras de randomisation AZT + 3TC + indinavir ont en effet atteint l'objectif virologique (charge virale indétectable, soit < 500 copies/ml), contre 56 % dans le bras indinavir et 0 % dans le bras bithérapie AZT + 3TC.

Les données concernant la réduction médiane de la charge virale et l'élévation médiane des CD4 sont résumées dans le tableau 1.

Cet essai est important compte tenu du delta de charge virale obtenu en trithérapie (-2,3 log à 48 semaines), de l'élévation des CD4 (+218 par mm³ à 48 semaines) et surtout du taux de patients voyant leur charge virale devenue indétectable (86 %). Il est aussi important de constater la bonne tolérance de cette trithérapie, actuellement parmi les plus prescrites. Les limites à l'interprétation des résultats de ce type d'essais sont importantes à préciser :

- la population étudiée est faible (7 patients), avec une charge virale relativement basse (n = 41 130 copies/ml) ;

- les corrélations cliniques ne sont pas connues ;

- le seuil de charge virale varie d'un essai à l'autre ; pour l'essai 035 de Merck, la valeur

**Tableau 1: Essai Merck 035 (d'après Press Information)
Essai de phase III • 97 patients prétraités (AZT)**

Patients ayant une charge virale non détectable (< 500 copies/ml)			
	24 semaines	36 semaines	48 semaines
Traitement	Nb de patients	Nb de patients	Nb de patients
AZT + 3TC + indinavir	27/30 (90 %)	21/26 (81 %)	6/7 (86 %)
Indinavir	11/27 (41 %)	10/24 (42 %)	5/9 (56 %)
AZT + 3TC	0/27 (0 %)	1/27 (4 %)	0/8 (0 %)
Total patients	n = 84	n = 77	n = 24

Réduction médiane de la charge virale (en log) (charge virale initiale médiane: 41 130 copies/ml)			
Traitement	Δ Log/24s	Δ Log/36s	Δ Log/48s
AZT + 3TC + indinavir	-2,2	-2,0	-2,3
Indinavir	-0,8	-1,0	-1,6
AZT + 3TC	-0,6	-0,4	-0,4

Élévation des CD4 (médiane initiale: 142 CD4/mm³)			
Traitement	Δ CD4/24s	Δ CD4/36s	Δ CD4/48s
AZT + 3TC + indinavir	+ 127	+ 131	+ 218
Indinavir	+ 106	+ 121	+ 158
AZT + 3TC	+ 14	+ 14	+ 14

**Tableau 2: Essai Roche • Comparaison ddC + saquinavir/saquinavir/ddC
Essai de phase III • 940 patients prétraités • J. Lalezari et al.**

Nombre d'événements cliniques			
	ddC	SQV	SQV + ddC
Nb de patients	314	318	308
1 ^{er} événement sida/décès	85	77	45
Décès	25	34	9

**Tableau 3: Essai Abbott M94208 (« Stalingrad ») • D. Mathez et al.
Charge virale initiale médiane: 93 000 copies/ml • Nombre de patients: 30 non prétraités**

Réduction médiane de la charge virale (en log)		
Traitement	Δ Log 24s	Δ Log 60s
AZT + ddC + ritonavir	-1,94	-1,91
Nb de patients	n = 21	n = 17

Élévation médiane des CD4		
Traitement	Δ CD4/24s	Δ CD4/60s
AZT + ddC + ritonavir	+ 134	+ 168
Nb de patients	n = 21	n = 17

Tableau 4: Triple combinaison d4T + ddl + 3TC chez des patients prétraités • D. Mathez et al.

Réduction de la charge virale plasmatique		
Traitement	Δ Log/12s	Δ Log/24s
d4T + ddl + 3TC	-2,24	-2,45

Augmentation des CD4		
Traitement	Δ CD4/12s	Δ CD4/24s
d4T + ddl + 3TC	+ 195	+ 165

**Tableau 5: Essai Delta (résultats virologiques) • F. Brun-Vezinet et al.
Essai comparatif AZT/AZT + ddl/AZT + ddC • N = 230 (AZT = 85; AZT + ddl = 73; AZT + ddC = 72)**

Réduction de la charge virale plasmatique			
Traitement	Δ Log/45s	Δ Log/48s	Δ Log/80s
AZT	-0,47	0	0
AZT + ddl	-1,53	-0,74	-0,6
AZT + ddC	-1,22	-0,91	-0,6

seuil était de < 500 copies/ml. Qu'en est-il des tests ultrasensibles (< 20 copies par ml) en cours de commercialisation comme précisé ci-dessus ?

Enfin, la charge virale et ses fluctuations ne mesurent pas, comme l'a précisé John W. Mellors à Vancouver :

- l'infectiosité ;
- la qualité fonctionnelle du système immunitaire (CD4) ;
- la palliogenécité du virus (souche SI, par exemple) ;
- le taux de virus dans le système nerveux central, sachant que la plupart des molécules anti-VIH passent mal la barrière hémato-méningée.

■ Ritonavir (Norvir®) + saquinavir (Invirase®)

Les résultats préliminaires de l'association de deux antiprotéases étaient très attendus. Ils furent communiqués lors d'une conférence de presse, le 10 juillet dernier, organisée conjointement par Hoffmann-La Roche et Abbott.

Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique, concernant 120 patients ayant un taux de CD4 entre 100 et 500/mm³. Quatre bras de randomisation avaient été établis :

- Norvir® (400 mg x 2) + Invirase® (400 mg x 2) ;
- Norvir® (600 mg x 2) + Invirase® (400 mg x 2) ;
- Norvir® (400 mg x 2) + Invirase® (600 mg x 2) ;
- Norvir® (500 mg x 2) + Invirase® (600 mg x 2).

Seuls les résultats, très préliminaires, obtenus chez 43 patients à six semaines et concernant les deux premiers bras de randomisation ont été communiqués. La diminution moyenne de la charge virale était de -2,4 log (99,6 %) et l'augmentation moyenne de CD4 de +98/mm³.

Ces résultats sont très encourageants. Ils placent l'association de deux antiprotéases en plein cœur des stratégies antirétrovirales, notamment pour les patients échappant aux trithérapies préalablement citées. Il est à noter que les malades inclus avaient tous reçu de 2 à 3 analogues nucléosidiques (données précises non fournies). La tolérance a été présentée comme « satisfaisante », avec une interruption pour effets secondaires chez seulement 3 % des patients inclus.

Les résultats sont à confirmer compte tenu des diminutions de charge virale observées chez des patients déjà largement prétraités. Dans les bras 400 mg + 400 mg (x 2) et 400 mg + 600 mg (x 2), respectivement 50 % et 60 % des malades inclus avaient une charge virale indétectable à six semaines de traitement (< 200 copies/ml). Il est clair, avec les doses retenues pour ces deux molécules, qu'une grande partie de l'effet est due au saquinavir « propulsé » sur le plan pharmacocinétique par le ritonavir.

■ Trithérapie nucléosidique

Dans le sillage de l'essai dit « Stalingrad » (cf. tableau 3), portant sur la trithérapie AZT + ddC + ritonavir, l'équipe de Jacques Leibowitch (Raymond-Poincaré, Garches) a présenté des données tout aussi encourageantes que préliminaires sur l'association ddl + d4T + 3TC (cf. tableau 4) : -2,45 log de décroissance de la charge virale à 24 semaines et + 165 CD4 par mm³. Sur les 14 patients recevant d4T + ddl + 3TC (9 naïfs et 5 malades prétraités), 9/14 avaient une charge virale indétectable à 24 semaines.

Cette conférence aura indiscutablement ouvert les portes des stratégies antirétrovirales

basées sur une évaluation virologique. Des progrès indiscutables ont été accomplis, comme on peut en juger sur le terrain clinique : nombre de patients ayant pu bénéficier ces derniers mois de stratégies thérapeutiques permettant d'obtenir un gain immunologique, une charge virale « indétectable » et un bénéfice clinique sans altérer la qualité de vie.

Pourtant, de nombreuses questions restent en suspens. Parmi elles, citons :

- Comment prendre en charge les patients présentant des affections opportunistes hors d'atteinte thérapeutique (LEMP) malgré l'efficacité des molécules sur le VIH ?
- Existe-t-il des sanctuaires du VIH ?

• S'il faut traiter les primo-infections, que faut-il faire ensuite ?

• Quelles sont les meilleures stratégies antirétrovirales une fois les objectifs cliniques et viro-immunologiques atteints ? ■

1. D. Dubois et al., « High prevalence of seropositive patients in a community clinic with low baseline HIV RNA levels as measured by a quantitative PCR assay », ThB 912.

J. M. Mulder et al., « A rapid and simple sample preparation method dramatically increases sensitivity of HIV-1 plasma RNA assay », ThB 914.

2. M. Harris et al., « Quantification of HIV-1 RNA in lymphoid tissues: the next step », ThB 915.

Des mutations aux résistances

Lallocution de bienvenue prononcée par Mark Wainberg a donné le ton du V^e workshop consacré à la résistance du VIH aux molécules antivirales, qui s'est réuni à Whistler (non loin de Vancouver) les jours précédant la conférence. Espoirs et déconvenues caractérisent les thèmes abordés.

Après avoir évoqué l'augmentation du nombre de molécules présentant des modes d'action différents (analogues nucléosidiques, non nucléosidiques, antiprotéases), les synergies observées lors de certaines associations et les bénéfices thérapeutiques parfois très encourageants, il s'est penché sur le problème des résistances à partir des résultats préliminaires de l'essai INCA [a], et a montré que la mauvaise observance des traitements deviendrait probablement la principale cause de développement de résistances du VIH dans les nouvelles stratégies thérapeutiques, avec des conséquences individuelles et épidémiologiques non négligeables.

Cet essai montre en effet que la triple association est plus efficace que la double (efficacité mesurée par le pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à

200 copies/ml à la 48^e semaine), et que l'apparition de souches phénotypiquement résistantes est décelable à la fois chez les patients ayant reçu la double association et chez ceux ayant reçu la triple association lorsque l'observance des traitements n'était pas correcte. En revanche, aucune résistance n'a été décelée au 6^e mois de traitement chez les patients compliants recevant la triple association.

Le discours d'introduction avait pour but, comme à l'habitude, d'ouvrir l'esprit des « purs virologues » présents à d'autres thérapeutiques que la thérapeutique antirétrovirale. G. Symonds a présenté les résultats des deux premiers essais cliniques de phase I-II de thérapie génique utilisant les ribozymes anti-TAT (enzymes ayant le pouvoir de cliver des molécules d'ARN de façon spécifique, en l'occurrence au niveau du gène TAT). Outre les données relatives à la tolérance et à la survie des ribozymes dans les cellules transduites (CD4+ dans la première étude, CD34+ dans la seconde), le potentiel de ces enzymes à générer des mutants échappant à leur action a été étudié : aucune mutation de la cible du ribozyme n'a été mise en évidence dans ces deux essais. Cette absence d'apparition de résistances est une caractéristique qui diffé-

Christine Jacomet
(hôpital Rothschild)

rencie cette thérapie génique utilisant les ribozymes des thérapies anti-VIH aujourd'hui utilisées.

Etudes in vitro

■ Les nouvelles molécules

DXG : J. W. Mellors (université de Pittsburgh) a montré que la résistance du VIH au DXG -inhibiteur de la transcriptase inverse (TI) du VIH et du virus de l'hépatite B-, dont la structure est proche de celle de la ddl, était liée à l'apparition d'une substitution (AAA → AGA) au niveau du codon 65 (K → R) du gène de la TI.

Cette résistance de faible niveau (diminution de la sensibilité dans un rapport de 7,5) est croisée avec la résistance aux ddC, PMEA et 3TC, et non croisée avec celle au d4T. Par contre, elle augmenterait la sensibilité à l'AZT dans un rapport de 2,5. De plus, un virus présentant un haut niveau de résistance à l'AZT (D67N, K70R, T210Q, K215Q), lorsqu'il acquiert cette mutation K65R, redeviendrait totalement sensible à l'AZT.

Par ailleurs, des variants L74V ont pu être sélectionnés par cette molécule comme ils l'avaient déjà été par la ddl.

1592U89 : L'activité antivirale de cette molécule, produite par le laboratoire Glaxo-Wellcome, analogue nucléosidique carbo-

[a] Essai INCA : névirapine + zidovudine versus névirapine + zidovudine + didanosine chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

cyclique, a été présentée par R. Harrigan. Une activité puissante de cette molécule a été observée dans de nombreuses lignées cellulaires vis-à-vis de nombreuses souches VIH, y compris les souches résistantes à l'AZT. Les mutations sélectionnées *in vitro* par cette drogue (65R, 74V, 115F, 184V) étaient associées à un faible niveau de résistance.

Une diminution médiane de la charge virale plasmatique de 1,5 log (à des posologies de 200 mg et 400 mg trois fois par jour) a été observée au cours des premières études de phase II. Les caractéristiques génotypiques du VIH sont difficiles à mettre en évidence après douze semaines de traitement en raison d'une réduction importante de la charge virale...

HBV 097 : L'activité antivirale de l'inhibiteur non nucléosidique de la TI (INNTI) HBV 097 (Laboratoires Hoechst) a été présentée par Y. Hsiou. Cette molécule a la capacité de prévenir l'infection des cellules H9 avec un indice d'inhibition EC 50 = 5 µM.

Cette molécule sélectionne des variants résistants dont le gène TI est muté sur le codon 190 (gly → glu) et non sur le codon 181 (mutation sélectionnée au cours des traitements par névirapine, alpha-APA et TIBO).

CGP61775 : David R. Stover (Laboratoires Ciba Geigy) a présenté l'antiprotéase CGP61775, son activité synergique en association avec l'AZT, son profil de résistance différent des profils de résistance connus du VIH aux autres antiprotéases (indinavir, saquinavir, VX-478), et son activité vis-à-vis des souches résistantes du saquinavir (cf. tableau). Elle devrait devenir le partenaire de choix des traitements combinés.

VX-478 : Les résultats des interactions entre VX-478 et les autres antiprotéases ont été présentés par M. Tisdale (Laboratoires Glaxo-Wellcome). Rappelons que le profil de résistance du VIH à cette molécule est défini par l'apparition des mutations au niveau des codons 46, 47 et 50 du gène de la protéase (cf. tableau). L'association VX-478 + indinavir serait plus efficace (en termes d'augmentation du délai d'apparition des résistances) que les associations VX-478 + ritonavir, VX-478 + nelfinavir, ou même VX-478 + saquinavir.

NELFINAVIR : A. K. Patick (Laboratoires Agouron) a présenté les caractéristiques génotypiques et phénotypiques des souches sélectionnées *in vitro* après plusieurs passages en culture cellulaire en présence de nelfinavir (anciennement AG 1343), et des souches isolées chez des patients traités par cette molécule au cours d'études de phase II.

Après 21 passages, un variant portant la mutation D30N, responsable d'une diminution de la sensibilité à cette molécule dans un rapport de 7, a été isolé. Ce variant conser-

vait une sensibilité aux autres antiprotéases (indinavir, ritonavir, saquinavir).

In vivo, un variant présentant le même profil génotypique a été isolé chez des patients présentant un rebond de la charge virale.

■ Associations de molécules

• Faisant suite aux résultats d'études conduites *in vitro* sur le 3TC en association avec différents INNTI, J. Balzarini (institut Rega, Louvain) a conclu à l'intérêt de leur utilisation en association *in vivo*.

L'exposition *in vitro* au 3TC de souches mutées L103A, V106A, G138L et T181C, résistantes aux INNTI, entraîne la sélection de souches ayant acquis la mutation 184 et résistantes phénotypiquement aux deux types de molécules.

De même, l'exposition de souches mutées M184V à 9 différents INNTI entraîne la sélection de mutants présentant une résistance au 3TC et à ces INNTI, aussi rapidement que si des souches sauvages étaient exposées aux mêmes INNTI.

Par contre, le délai d'apparition des résistances est augmenté lorsque le virus est exposé à ces drogues en association.

• Le modèle d'association d'antiprotéases par paires a été étudié *in vitro* par R. Swansstrom (université de Caroline du Nord).

Les activités antivirales des molécules saquinavir, ritonavir et indinavir combinées par paires sont additives lorsque chacune d'entre elles est délivrée à des concentrations inhibitrices sub-optimales, et semblent prometteuses.

Par ailleurs, le profil de résistance à une molécule n'est pas différent, que celle-ci soit délivrée seule ou en association (cf. tableau).

■ Réversion des résistances

Le phénomène de resensibilisation phénotypique des souches résistantes à l'AZT déjà décrit *in vitro* pour la mutation 184 (3TC) a été confirmé par des études *in vivo* (voir ci-dessous) et a été mis en évidence en cas d'association de l'AZT avec le foscarnet et la delavirdine. La résistance à l'AZT réverse lors de l'apparition des mutations suivantes : W88Q, E89K, L92I, Q161L, W88S ou S156A du gène de la TI, responsables d'une résistance au foscarnet (G. Tachedjian). La résistance à la delavirdine (acquisition de la mutation au codon 236) s'accompagne d'une augmentation importante de la sensibilité à l'AZT (L. Adams).

Essais cliniques

■ Delta

L'émergence de souches résistantes a été recherchée rétrospectivement dans les prélèvements provenant de 242 patients ayant

participé à l'essai Delta 1 dont 87 avaient reçu de l'AZT, 80 l'association AZT + ddl et 75 l'association AZT + ddC. Les prélèvements ont été effectués avant traitement et aux 24, 48, 80 et 112^{es} semaines de traitement. Les tests phénotypiques de sensibilité ont été réalisés selon la technique consensus ANRS, et les études génotypiques ont été effectuées afin de détecter et de quantifier le nombre de souches ayant des mutations ponctuelles sur les codons 41, 67, 70, 215, 219 (AZT) et 65, 69, 74, 75, 184 (ddC/ddl). Avant traitement, les concentrations inhibitrices (CI) 50 étaient de 0,02 µM pour l'AZT, de 0,25 µM pour la ddl et de 0,01 µM pour la ddC. Parmi les souches isolées à partir des prélèvements de 173 patients, un nombre réduit (n = 10) portaient une ou plusieurs mu-

Les nouveaux outils virologiques

Deux nouvelles techniques de laboratoire ont été présentées pour la mesure de la résistance phénotypique et la détection des mutations. Ces techniques sont destinées à la recherche et ne sont pas applicables en routine, en raison de leur coût et de leur lourdeur.

• **Le RT-antivirogram™ de Tibotec**
Ce test standardisé est fiable et rapide. Il permet de déterminer la sensibilité phénotypique des virus plasmatiques à tous les inhibiteurs de la TI. Cette technique comporte plusieurs phases :

- extraction de l'ARN plasmatique à partir d'un prélèvement sanguin ;
- amplification des gènes TI ;
- construction de souches de laboratoire hybrides contenant les gènes TI présents dans le plasma du patient ;
- les tests de sensibilité proprement dits, vis-à-vis de tous les analogues nucléosidiques de ces souches hybrides, à l'aide d'un système totalement automatisé.

• **Le Line Probe Assay (LiPA)**
Ce test de résistance génotypique dont le principe a été expliqué par R. Schinazi permet, à l'aide de sondes, d'identifier et de quantifier simultanément (seuil de détection = 6 %) des mutations situées sur plusieurs codons du gène de la TI, de façon rapide et fiable.

Substitutions sélectionnées in vitro par les inhibiteurs de protéases

	L10	K20	L24	D30	L33	E34	E35	M36	N37	K43	I45	M46	I47	G48	I50	I54	L58	D60	L63	I64	A71	G73	F76	V77	V82	I84	N88	L90	
Indinavir																													
Ritonavir																													
Saquinavir																													
Nelfinavir																													
Vertex-478																													
CGP-61775																													

Abscisse : acides aminés traduits par le codon correspondant du gène de la protéase.

tations sur les codons 215 (n=2), 70 (n=7) ou 215 et 70 (n=1).

A la 48^e semaine de traitement ont pu être isolées les souches de 36 patients ayant reçu l'AZT, de 27 patients ayant reçu l'association AZT + ddl et de 19 patients ayant reçu l'association AZT + ddC. Ces souches étaient résistantes à l'AZT chez respectivement 14/36, 10/27 et 7/19 patients. La résistance a donc été observée de façon similaire dans les trois groupes de traitement. La sensibilité à la ddl et à la ddC de toutes les souches isolées à cette date était peu modifiée : seuls deux isolats prélevés chez un patient ayant reçu AZT + ddl et chez un patient ayant reçu AZT + ddC ont montré une diminution de la sensibilité à la ddl et à la ddC.

■ ACTG 175

Katzenstein a exposé de façon très brillante le rôle de la mutation 215 dans l'échec de la monothérapie par zidovudine dans l'essai ACTG 175.

L'ARN viral a été extrait à partir des prélèvements de 81 sujets randomisés dans le bras AZT monothérapie de l'essai ACTG 175 et sélectionnés pour l'étude virologique, afin de rechercher la présence de la mutation 215 par la technique de « PCR nichée » décrite par Larder. Parallèlement, la mesure des CD4 et la quantification de la charge virale plasmatique et de la virémie cellulaire ont été effectuées.

Avant le début de l'essai, 27/88 (31 %) prélèvements contenaient des séquences virales mutées au niveau du codon 215, 52 des séquences sauvages, et 2 des séquences mixtes. La fréquence des séquences 215 mutées était de 13 % (6/46) chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par AZT, et de 50 % (21/42) chez ceux ayant déjà reçu ce traitement. Les caractéristiques des pa-

tients ayant des souches sauvages (n=52) et mutées (n=27) au codon 215 étaient, de façon surprenante, similaires : CD4 = 337 +/- 20 vs 343 +/- 13/mm³; ARN VIH = 4,1 +/- 1,5 vs 4,4 +/- 0,9 log₁₀ copies/ml; virémie cellulaire quantitative (VCQ) = 1,4 +/- 0,22 vs 1,5 +/- 0,19 log₁₀ UI/10⁶ cellules.

A la 56^e semaine de traitement, les variations du nombre de CD4, de la charge virale et de la virémie cellulaire quantitative étaient les suivantes (patients ayant des souches sauvages *versus* patients ayant des souches mutées) : CD4 = +17 vs -3/mm³ (p=0,055); ARN VIH = -0,31 vs +0,055 log₁₀ copies/ml (p=0,23); VCQ = -0,51 vs +0,32 log₁₀ UI/10⁶ cellules (p=0,016).

Ces résultats montrent clairement que le codon 215 muté a pu jouer un rôle dans l'absence de réponses virologique et immunologique au traitement par AZT dans cette étude.

■ Autres études AZT + ddl, AZT + ddC

Après avoir rappelé l'existence de rares cas décrits de souches résistantes à tous les analogues nucléosidiques, caractérisées par la présence des mutations V75I, F77L, F116Y et Q151M du gène RT, J.-C. Schmit (Rega Institute and University Hospitals, Louvain) a tenté de définir la prévalence de ces souches au sein d'une population de patients traités par des associations d'analogues nucléosidiques. Il a mis au point pour ce faire un test spécifique décelant les substitutions du codon 151 (GAG → ATG).

Des souches mutées au codon 151 ont été observées chez 4 patients (3 %) parmi les 116 ayant reçu pour la plupart AZT + ddl ou AZT + ddC pendant une durée supérieure à six mois.

H. Mitsuya (National Cancer Institute, Bethesda) a lui aussi examiné la prévalence de

cette mutation Q151M au sein des souches isolées chez 24 patients traités par AZT + ddC ou AZT + ddl, mais pendant une durée plus longue (22 mois). La prévalence de celle-ci était de 28 % (7/24).

■ Essais cliniques avec le 3TC

J.-C. Schmit a également présenté l'évolution du profil génotypique des souches isolées de 20 patients ayant reçu AZT + ddl ou AZT + ddC, puis AZT + ddl (ou ddC) + 3TC, et évalué le rôle des mutations présentes avant traitement par 3TC sur l'évolution biologique (CD4 et charge virale).

Après une durée médiane de seize mois de traitement par l'une ou l'autre des bithérapies, toutes les souches isolées présentaient un profil génotypique d'acquisition de mutations associées à une résistance à l'AZT : T215Y/F (chez 62 % des patients traités par AZT + ddl *versus* 88 % des patients traités par AZT + ddC), M41L (62 % vs 55 %), K70R (62 % vs 55 %) et L210W (50 % vs 44 %). Par contre, les mutations responsables d'une résistance à la ddl et à la ddC étaient rares (une souche présentait la mutation L74V et une autre la mutation K65R).

Vingt-quatre semaines après l'ajout du 3TC, toutes les souches sauf une avaient acquis la mutation M184V, et les virus continuaient à acquérir de nouvelles mutations associées à la résistance à l'AZT (la réplication virale n'était donc pas totalement inhibée).

Une diminution de la charge virale plasmatique supérieure à 1 log₁₀ ARN VIH/ml ne persistait que chez les patients porteurs de souches n'ayant pas acquis ou n'ayant que la mutation T215Y/F.

Globalement, les patients porteurs de souches ayant acquis moins de deux mutations présentaient une diminution de la charge virale de -0,68 log/ml et une augmentation du nombre de CD4 de +49 cellules/ml, alors que les porteurs de souches ayant acquis plus de cinq mutations présentaient une augmentation de la charge virale de +0,29 log et une diminution des CD4 de -30 cellules/ml.

D. Kuritzkes a présenté les résultats virologiques de l'essai NUCA 3001 (patients inclus n'ayant jamais reçu de traitement).

La réversion de la résistance phénotypique à l'AZT n'est pas un phénomène rare, et peut expliquer la diminution prolongée de la charge virale chez les patients traités malgré un génotype viral muté.

Les souches virales isolées à la 52^e semaine (26 patients) ou ultérieurement, après l'ouverture de l'aveugle et/ou la fin de l'essai (14 patients), ont fait l'objet de tests de sensibilité phénotypiques et de séquençages génotypiques :

- la mutation 184, associée à la résistance au 3TC, est apparue chez tous les patients ;
- les mutations associées à la résistance à l'AZT sont apparues moins fréquemment sous bithérapie par AZT + 3TC que sous monothérapie par AZT : 8/21 patients sous AZT + 3TC présentaient des souches mutées (au minimum au niveau d'un codon) *versus* 8/12 patients sous AZT ;

- des souches présentant une résistance phénotypique à ces deux molécules ont été identifiées chez trois patients recevant une bithérapie ;

- après l'arrêt de la bithérapie, une réversion de la résistance au 3TC a été observée chez les souches isolées de deux patients, caractérisée par la réapparition du codon 184 sauvage.

V. Johnson a présenté les données virologiques étudiées chez quelques patients de l'essai NUCB 3002 (patients ayant déjà reçu un traitement par AZT pendant plus de six mois).

Les prélèvements effectués chez 16/34 patients montraient à la 12^e semaine une résistance phénotypique au 3TC. Parmi ces patients, six avaient des souches sensibles à l'AZT au début de l'étude et à la douzième semaine, quatre avaient des souches résistantes à l'entrée puis sensibles à la douzième semaine malgré un génotype de résistance muté vis-à-vis de l'AZT et du 3TC (dont deux restèrent sensibles pendant toute la durée de l'étude), et six présentaient des souches résistantes aux deux médicaments à la douzième semaine. Parmi ces six dernières souches, trois ont présenté une résistance persistante au cours du temps mais de plus bas niveau, et trois sont redevenues sensibles, malgré un génotype de résistance vis-à-vis de l'AZT et du 3TC.

La résistance à l'AZT au cours d'un traitement associant AZT + 3TC paraît donc très hétérogène au cours du temps. La réversion de la résistance phénotypique à l'AZT n'est pas un phénomène rare, et peut expliquer la diminution prolongée de la charge virale chez les patients traités malgré un génotype viral muté.

B. Larder (Centre de recherche Glaxo-Wellcome) a rappelé les résultats des études réalisées *in vitro* en culture cellulaire qui avaient permis d'identifier la présence de mutants résistants à l'AZT et au 3TC, caractérisés par la présence des mutations 184 et 215 associées à une mutation sur le codon 333 du gène de la TI.

■ Etudes cliniques avec des antiprotéases

SAQUINAVIR : J. Schapiro (université de Standford) a présenté les résultats virologiques chez dix patients traités par saquinavir en monothérapie (3600 ou 7000 mg/jour). La mesure de la charge virale et l'étude des résistances par l'analyse génotypique des souches virales ont été effectuées dans les quatre compartiments suivants : plasmatique (ARN viral), cellules mononucléées (ARN proviral), et ganglionnaire (ARN viral extracellulaire et ARN proviral).

Globalement, la valeur de la charge virale mesurée dans les ganglions était supérieure de 3 log à celle mesurée dans le plasma (qui était en moyenne de 6,5 log). Sous traitement, ces deux valeurs observées varient dans les mêmes proportions (-1 log).

Avant l'initiation et dans les premières semaines du traitement, tous les isolats présentaient un génotype sauvage. La présence des souches mutées aux positions 48 et 90 du gène de la protéase a été observée uniquement parmi les isolats prélevés tardivement, entre la 24^e et la 56^e semaine de traitement, et ce dans les quatre compartiments prélevés à la même date. De telles souches mutées ont été isolées chez un patient dont la charge virale plasmatique restait indétectable, et chez 2/4 patients qui présentaient une augmentation de la charge virale plasmatique.

Duncan (Centre de recherche Roche) a discuté de l'intérêt d'un traitement par saquinavir suivi, en cas d'échec de l'administration d'une autre antiprotéase, en considérant la faible fréquence de résistances croisées :

- l'étude des souches virales de seize sujets traités par saquinavir a montré la persistance du génotype sauvage chez six patients au 6^e mois de traitement. Ces souches présentaient un phénotype sensible au saquinavir et aux autres antiprotéases testées. Les souches portant la mutation L90M, apparues chez huit patients, ont été responsables, chez trois d'entre eux, d'une diminution faible de sensibilité au saquinavir ainsi qu'aux autres antiprotéases testées. Enfin, la double mutation (G48V, L90M) décelée au sein d'isolats de deux patients était responsable d'une résistance au saquinavir croisée avec les autres antiprotéases ;

- les études précédentes avaient trouvé 60 % de porteurs de souches sauvages, 40 % de porteurs de souches ayant la mutation L90M, et 2 % de porteurs de souches ayant la double mutation, au terme d'un an de traitement par saquinavir.

Ces données lui font donc suggérer que, après un an de traitement par saquinavir, la diminution de sensibilité aux autres antiprotéases

ne devrait pas être observée dans plus de 20 % des cas.

INDINAVIR : I. Condra (Laboratoires Merck) a rappelé que les premières études cliniques concernant l'indinavir prescrit à des doses sub-optimales avaient mis en évidence l'émergence de souches résistantes dont les caractéristiques phénotypiques et génotypiques sont aujourd'hui identifiées (cf. tableau). Le fait important est que le cumul des mutations paraît être une condition nécessaire à l'apparition de la résistance à l'indinavir, puisque, hormis peut-être les mutations aux codons V82 (A, F ou T) et/ou M46 (I ou L), aucune mutation prise séparément n'a pu être directement incriminée.

Vingt-neuf souches résistantes à l'indinavir, provenant de 19 patients, ont été testées vis-à-vis d'autres antiprotéases. Ces souches étaient toutes résistantes au ritonavir et au XM412, et 60 à 80 % d'entre elles étaient résistantes au saquinavir, VX-478 et/ou SC 52151.

Selon Y. Condra, la stratégie thérapeutique optimale consisterait donc en l'initiation du traitement d'emblée le plus puissant, l'inhibition quasi complète de la réplication virale ne permettant pas l'émergence de souches résistantes.

RITONAVIR : A. Molla (Laboratoires Abbott) a présenté plusieurs résultats concernant le ritonavir :

- l'apparition de souches résistantes au ritonavir chez 13 patients recevant des posologies différentes de ce médicament n'est liée ni au taux initial de CD4 ou de charge virale plasmatique, ni à l'augmentation maximale du taux des CD4. Elle serait plutôt secondaire à la concentration plasmatique résiduelle du ritonavir au cours du traitement ;

- les virus mutants apparus précocement restent sensibles à plusieurs autres antiprotéases ;

- le ritonavir se lie de façon réversible au cytochrome P450 3A et inhibe alors le métabolisme d'autres antiprotéases médiées par ce même cytochrome. L'administration conjointe du ritonavir et d'une autre antiprotéase entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques de cette dernière dans un rapport de 8 à 38.

Ainsi, les associations médicamenteuses du ritonavir avec des médicaments dont le profil de résistance est différent, et métabolisées par le cytochrome P450 3A (par exemple le saquinavir), pourraient apporter un bénéfice en termes de suppression de la charge virale et d'augmentation du délai d'apparition des mutants résistants.

Le « fitness », capacité répliquative des virus sauvages et mutants

L'observation de l'évolution des souches isolées lors des primo-infections a permis de suggérer le concept de capacité répliquative, ou « fitness » des virus, qui explique en effet leur survie au cours du temps.

■ Etudes in vivo

S. Yerly (hôpital universitaire de Genève) a étudié les souches isolées chez 124 patients au cours de la primo-infection par le VIH, entre 1989 et 1995. Des virus portant la mutation T215Y/F associée à une résistance à l'AZT ont été retrouvés chez neuf d'entre eux.

Parmi ces patients, huit ont été suivis pendant une durée de 12 à 48 mois (certains ont reçu un traitement par AZT pendant 6 mois dans le cadre d'un essai en double aveugle). La mutation 215Y a persisté chez cinq patients, s'est substituée en une mutation 215C/215D chez deux autres patients, et a disparu chez le dernier. Les autres mutations présentes lors du premier prélèvement – M41L (trois patients) et D67N K70R (deux patients) – ont réversé chez deux d'entre eux. Ainsi, si la majorité des souches mutées présentes lors de la primo-infection semblent persister au cours du temps, certaines disparaissent.

A. de Ronde a déterminé l'incidence des nouvelles infections par des virus mutés survenues entre 1992 et 1995 dans la cohorte d'Amsterdam, en étudiant les premiers sérums testés positifs pour la recherche d'anti-

corps anti-VIH. Parmi les souches isolées de 35 sujets ayant séroconverti, quatre étaient mutées (trois en positions 41 et 215, une en positions 67 et 70).

Un des patients (porteur d'un virus muté M41L T215Y) a été suivi pendant 20 mois : la mutation M41L a persisté, et la mutation 215Y a évolué en une forme mixte (75 % 215Y-25 % 215D après le premier mois, puis 50 % 215Y-50 % 215S après le 20^e mois). Des calculs complexes, utilisant une approche dérivée de la sélection en un locus d'une population haploïde, indiquent que le virus muté en position 215Y a une capacité répliquative (*fitness*) relative diminuée de 10 à 20 % par rapport au virus 215D. Par contre, la mutation 215S conférerait un gain de capacité répliquative de 0,5 à 2 % par rapport à la mutation 215D.

■ Etudes in vitro

La capacité répliquative des virus résistants aux antiprotéases en présence et en l'absence de drogue a été étudiée par L. T. Bachelier (Laboratoires Merck) *in vitro*. Des virus portant différentes mutations sur le gène de la protéase ont été construits à partir d'un virus sauvage (nommé HXB2). Dans un premier temps, les taux de réplication de ces virus se sont révélés identiques à celui du virus sauvage.

D'autres expériences, plus fines, ont ensuite été effectuées afin de définir la capacité répliquative de ces différents virus mis en com-

Christine Jacomet
(hôpital Rothschild)

pétition dans un système de culture cellulaire. Un système de sondes non radioactives a permis de mesurer la proportion de séquences mutées et sauvages présentes dans l'ADN cellulaire à différents temps de l'infection. En l'absence d'antiprotéases, la proportion des virus mutés a diminué de façon similaire, suggérant que chaque mutant avait le même désavantage répliquatif par rapport au virus sauvage.

Par contre, en présence d'antiprotéases, les virus mutés se répliquent beaucoup mieux (et, dans certains cas, le taux de ces virus passe de 5 à 90 % de la population virale en moins de deux jours).

Mais, à très forte concentration d'antiprotéases (CI 90 du virus muté multipliée dans un rapport de 3 à 5), la croissance de tous les virus est arrêtée et les virus mutés paraissent éliminés.

Ces données suggèrent que l'émergence de virus mutants peut être stoppée *in vitro*, voire *in vivo*, si les concentrations d'antiprotéases sont suffisantes.

B. Maschera (Glaxo-Wellcome) a construit, à partir de HXB2 (virus sauvage), trois virus mutés sur le gène de la protéase, l'un en position G48V, le second en position L90M et le troisième en positions G48V et L90M, tous résistants au saquinavir. Après infection mixte et nombreux passages en culture cel-

Fidélité de la transcriptase inverse

La notion de fidélité de la transcriptase inverse a été expliquée par M. Wainberg à partir des résultats d'études *in vitro* concernant le 3TC.

Il s'agit de la capacité de cette enzyme, et plus particulièrement de son activité polymérase ADN dépendante, à polymériser un brin complémentaire d'acide nucléique sans erreur.

Il a rappelé la mise en évidence par des travaux antérieurs de son équipe d'une fidélité accrue de la polymérase ADN dépendante mutée en position 184. Ces travaux ont aujourd'hui été confirmés, et la fidélité de cette enzyme mutée est estimée être cinq à vingt fois supérieure à celle de l'enzyme sauvage.

Afin de connaître les conséquences biologiques de cette

observation, des comparaisons ont été effectuées vis-à-vis des constantes de réplication suivantes :

- vitesse de réplication : les virus sauvages se répliquent plus vite que les virus mutés ;
- production de virus infectieux (TCID50/Ag p24) : les virus mutés produisent dix fois plus de virus infectieux et moins de virus défectifs que les virus sauvages.

Ainsi, la plus faible vitesse de réplication des virus mutés est compensée par la production de virus viables et infectieux. M. Wainberg a ensuite élaboré un schéma basé sur cette observation (un taux faible d'erreurs de transcription des virus portant la mutation 184 engendre une meilleure production de virus infectieux), qui lui permet de définir l'évolution des quasi-espèces.

lulaire, en présence et en l'absence de la molécule, les données suivantes ont été observées :

- les virus L90M ont une capacité répliquative supérieure à celle des virus G48V et des virus présentant les deux mutations ;
- les virus L90M ont une capacité répliquative identique à celle des virus sauvages et persistent au sein d'une population mixte mutée/sauvage. Ainsi, certains mutants, sélectionnés car résistants, se maintiennent dans

un milieu (*in vitro*, voire *in vivo*) en fonction de leur capacité répliquative, qui est généralement moins bonne que celle des virus sauvages.

Harrigan (Glaxo-Wellcome) a étudié des variants résistants à l'AZT (mutés en positions 41, 70, 215 et 41+215) sous pression de sélection par AZT. Le système de mesure de leurs capacités répliquatives est identique à celui décrit plus haut, c'est-à-dire la quantification des différentes séquences mutées et

sauvages de l'ADN cellulaire après plusieurs passages *in vitro* d'une population mixte de virus sauvage HXB2 et de variants mutés, dérivés de ce virus.

Globalement, les virus mutés ont une capacité répliquative moindre que celle du virus sauvage en l'absence de traitement, à l'exception des virus mutés en position 70, qui gardent une capacité répliquative de 95 % par rapport au virus sauvage.

Interactions entre les antirétroviraux et les opiacés : études en cours

La question des interactions entre les différents médicaments utilisés est à l'ordre du jour. La mise sur le marché des antiprotéases a bien sûr stimulé les recherches dans ce domaine, recherches qui doivent déboucher sur une sécurité et une efficacité accrues dans les coprescriptions, en limitant les effets secondaires. Les thérapeutiques doivent aussi intégrer les difficultés des patients en termes de qualité de vie, et s'intéresser à l'observance...

Un *abstract*¹ résume les enjeux des coprescriptions en évaluant le nombre de médicaments reçus en fonction du nombre de lymphocytes CD4 : quand le nombre moyen de lymphocytes CD4/mm³ est compris entre 50 et 99, le nombre de médicaments prescrits est en moyenne de 3,6. Ce nombre de médicaments prescrits augmente régulièrement avec la baisse des CD4 : il est de 4,3 entre 20 et 49 CD4/mm³, de 4,7 entre 10 et 19 CD4/mm³ et de 5,8 quand le taux de CD4 est inférieur à 10/mm³.

Les interactions entre les thérapeutiques anti-infectieuses ont été étudiées en priorité. Il n'existe que très peu d'informations validées sur les interactions entre les antirétroviraux et les opiacés en général, la méthadone ou la buprénorphine en particulier. Ce dernier produit, pourtant largement utilisé en France, n'a donné lieu à aucune publication à Vancouver. Deux *abstracts* évoquent des interactions rifampicine/méthadone² et fluconazole/mé-

thadone³. Le premier se limite à signaler une compétition au niveau du cytochrome P450 entre les deux molécules citées. Le second réalise une véritable analyse de la pharmacocinétique de la méthadone chez les patients recevant du Trifluconazole⁴. La concentration de méthadone augmente de 30 % (aire sous la courbe) chez des patients recevant du fluconazole, sans que cela n'entraîne de signes cliniques ou de modifications de posologies de l'un ou de l'autre produit.

Plusieurs études sur les interactions sont actuellement en cours et donneront lieu à des recommandations d'ici à quelques mois. Dans l'ensemble, les renseignements préliminaires obtenus auprès des laboratoires Glaxo-Wellcome, Merck Sharp & Dohme, et Bristol Myers Squibb, donnent des résultats concordants : il existe des évidences sur le principe d'interactions médiées par le cytochrome P450⁴, mais peu de certitudes pratiques : « On en saura un peu plus à la fin de l'année. » Plus avancé (apparemment) dans ce domaine, le laboratoire Abbott est en mesure de déconseiller fortement la co-administration de propoxyphène avec le ritonavir, et signale les très fortes augmentations de concentrations d'alfentanil et de fentanil en présence de cette antiprotéase. Au-delà des produits de substitution, c'est bien la question de la pharmacocinétique des opiacés qui se pose.

Interaction avec la méthadone

De manière générale, les antirétroviraux paraissent pouvoir augmenter la concentration

Pierre Poloméni
(réseau VIH Val-d'Oise)

de méthadone dans le sang. Une surveillance clinique s'impose donc chez les patients recevant plusieurs molécules antivirales.

L'action des opiacés sur les antirétroviraux est encore moins claire : ainsi, la méthadone augmenterait le taux sanguin de zidovudine⁵. Il n'existe pas d'information concernant la buprénorphine ou les autres opiacés, morphine incluse.

Actuellement, seule une vigilance clinique et biologique chez les patients polymédiqués peut permettre de repérer des anomalies de la conscience, ou des anomalies hématologiques. Le risque théorique principal est un surdosage relatif en opiacés, et, en présence d'antiprotéases, la baisse des doses peut s'imposer.

1. Th. Meister et al., « Pharmacoeconomics and drug interactions in ambulatory HIV positive patients with < 100 CD4+ cells », MoB 1192.
2. Th. Meister et al., op. cit.
3. M. Cobb et al., « The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone », MoB 1196.
4. E. M. Taburet, E. Singlas, « Drug interactions with antiviral drugs », Clin. Pharmacokinet., 1996, vol. 30, n° 5, p. 385-401.
5. E. L. Schwartz et al., « Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection », Journal of AIDS, 1992, vol. 5, p. 619-626.

Primo-infection : la course à l'éradication

La primo-infection par le VIH apparaît de plus en plus comme le moment privilégié d'intervention pour les chercheurs et de nombreux cliniciens. Les connaissances physiopathologiques de ce stade de l'infection, et l'hypothèse de l'éradication virale par des traitements antirétroviraux, ont été largement débattues à la conférence.

Différentes présentations ont confirmé la notion d'un risque aggravé d'évolution vers le sida à long terme pour les patients connaissant une primo-infection symptomatique. Ainsi, la présence d'adénopathies cervicales et de symptômes oropharyngés ou d'œsophagites semble associée à un risque d'évolution à long terme vers le stade B ou C, en comparaison avec des patients ayant connu une primo-infection sans symptômes¹. Une autre étude, sur 328 patients homosexuels, ne trouve que la fièvre comme élément péjoratif d'évolution à long terme vers le sida². La charge virale mesurée après la séroconversion semble être déterminante sur l'évolution à long terme, dans la « Multicenter hemophilia cohort study », sur des sérums collectés de 12 à 36 mois après la séroconversion chez 118 patients³. Le risque de développer un sida après dix ans était de 70 % chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml, de 52 % entre 10 000 et 100 000 copies/ml, de 19 % entre 1 000 et 10 000 copies/ml, et de 0 % à moins de 1 000 copies/ml. Ces résultats semblent confirmés par d'autres études de cohortes, en particulier des non-progresseurs⁴.

L'étude des cas de primo-infections non traitées confirme la présence d'une charge virale détectable à 6 et 12 mois de suivi. L'étude DATRI 002 sur 28 patients en cours de séroconversion⁵ confirme une évolution similaire des charges virales plasmatiques pour les deux groupes de patients, l'un traité par AZT seul et l'autre avec un placebo. A 6 mois, la charge virale était de 4 log dans les deux groupes, et elle s'est maintenue au même taux à 12 mois. Cela confirme au moins deux points : l'inefficacité de l'AZT seul en primo-infection, et la persistance d'une charge virale à 10 000 copies (4 log) en l'absence de traitement efficace. Les résultats de la cohorte

HIVNET⁶ de 45 patients en cours de séroconversion confirment eux aussi une charge virale médiane à 18 000 copies à 6 mois, avec un taux de CD4 médian de 552/mm³ (30 %) et de CD8 de 790/mm³ (41 %).

La contagiosité sexuelle existe au moment de la séroconversion. Six mois après la séroconversion, même si la charge virale spermatique reste mal corrélée à la charge virale plasmatique, elle reste détectable chez 17 patients de la cohorte HIVNET (médiane : 554 copies), mais plus basse de 1,75 log que la charge virale plasmatique.

Traitements très précoces

C'est donc grâce à une intervention thérapeutique au moment de l'infection débutante que de nombreuses équipes espèrent avoir une influence déterminante à long terme sur l'évolution de l'infection.

Plusieurs équipes ont rapporté leur expérience avec des combinaisons variées d'antirétroviraux. Le choix des antirétroviraux tenant, de l'aveu même des chercheurs, souvent plus à leur disponibilité au moment de la mise en place de l'essai qu'à un rationnel strict. Ainsi ont été présentés des résultats avec les combinaisons suivantes : AZT + ddl, AZT + 3TC, AZT + 3TC + ritonavir, AZT + 3TC + ddl, AZT + ddl + ddC + interféron, AZT + 3TC + saquinavir.

Tous les résultats sont convergents : l'obtention d'une charge virale indétectable pour la majorité des patients traités au moment de la primo-infection est possible. La plupart des patients traités avaient des charges virales inférieures à 200, voire 20 copies/ml à 6 mois. Pour Luc Perrin⁷, un des pionniers du traitement de la primo-infection, la combinaison AZT + ddl est suffisante pour atteindre cet objectif. Cinq patients sur huit ont une charge virale indétectable à 6 mois, contre un sur quinze sous AZT seul et 0 sous placebo. Deux

Roland Landman (Arcat-sida/le Journal du sida, hôpital Bichat-Claude-Bernard)

équipes françaises, celle d'A. G. Saimot à Paris⁸ et celle d'A. Lafeuillade à Toulon⁹, ont utilisé la même association de trois nucléosides, AZT + 3TC + ddl, pour obtenir une charge virale indétectable à 6 mois chez 4/4 et 5/6 patients, respectivement. L'équipe new-yorkaise de Markowicz, qui travaille avec David Ho, a présenté en séance plénière les résultats obtenus sur 12 patients en cours de séroconversion, symptomatiques, tous traités par AZT + 3TC + ritonavir : la charge virale était négative à 5 mois.

Il existe toutefois une grande hétérogénéité des patients traités, et les critères de la primo-infection diffèrent d'un essai à l'autre. Certains patients ont été traités très précocement, avant l'apparition des anticorps anti-VIH, avec un Western Blot incomplet, d'autres très tardivement, 6 mois après leur séroconversion. Intervenir avant l'apparition des anticorps empêche-t-il la séroconversion ? Luc Perrin a pu noter que certains patients traités très précocement n'ont pas complété leur Western Blot, voire une atténuation de certaines bandes du Western Blot. De même, Casey Workman, de Sydney, a montré, chez un patient traité au septième jour de sa primo-infection symptomatique – avec une antigénémie p24 positive mais des anticorps négatifs et un Western Blot négatif – par AZT + 3TC + saquinavir, que sa charge virale a été réduite de 6,5 log (de 3 200 000 copies au début du traitement à un niveau inférieur à 200 copies à la dixième semaine) avec la persistance d'un Western Blot incomplet à 5 mois de suivi, résultat qui, pour ce clinicien, pourrait être lié à la rapidité de la mise en place du traitement et à la diminution très rapide de la charge virale chez ce patient. En conclusion, certains de ces patients ne sont pas « complètement séropositifs ».

La disparition du virus dans le plasma est-elle

Tous les résultats sont convergents :
l'obtention d'une charge virale indétectable
pour la majorité des patients traités au
moment de la primo-infection est possible.

corrélée à sa disparition dans les ganglions ? Pour trois équipes, le virus n'a pas été retrouvé dans les biopsies ganglionnaires par recherche d'ARN VIH par hybridation *in situ*, à 9 mois de traitement, pour quatre patients, et après un an et demi, chez un autre patient.

Quelle durée de traitement ?

L'éradication du virus est-elle possible ? Encore faudrait-il savoir sur quels critères arrêter le traitement et envisager que le virus soit réellement éradiqué de l'organisme. La présentation, par B. Saget, de San Francisco, d'un cas de réaugmentation de la charge virale à l'arrêt du traitement, expérience négative confirmée par d'autres chercheurs, incite à la prudence sur la durée nécessaire du traitement. Un an, deux ans avec une charge virale plasmatique indétectable à 20 copies/ml suffisent-ils ? Faut-il attendre une négatification de l'ADN proviral circulant, plus tardive que la disparition de l'ARN plasmatique ? Toutes ces questions ont été débattues mais demeurent sans

réponse pour l'instant. Si, pour David Ho, 30 à 120 semaines de traitement sur les modèles expérimentaux semblent nécessaires à l'éradication du virus dans certains lymphocytes CD4 réservoirs et dans les macrophages, nous ne sommes donc qu'à mi-chemin de l'expérimentation chez l'homme. En cas d'échec après plusieurs mois de traitement, faudra-t-il envisager la poursuite des traitements antirétroviraux à vie, avec les problèmes de tolérance, de mutations virales, de coût que cela ne manquerait pas de poser ; ou admettre que l'éradication est impossible et voir la théorie du « zéro virus » comme un objectif thérapeutique sérieusement remis en cause ? ■

- 1. P. Vanhems *et al.*, « Occurrence of non-AIDS opportunistic complications, AIDS and death by clinical presentation of primary HIV infection », MoB 1330.
- 2. P. J. Veugelers *et al.*, « Incidence and prognostic significance of symptomatic primary HIV-1 infection in homosexual men », MoC 324.

- 3. T. O'Brien *et al.*, « HIV-1 RNA levels in early chronic infection: association with AIDS and long term non-progression », MoC 323.
- 4. L. Ashton *et al.*, « Long-term asymptomatic HIV infection in Australia », TuC 551.
- P. M. Keet Ireneus *et al.*, « HIV-1 viral load is low and slowly rising in long term survivors with CD4 counts less than 200/mm³ », TuC 552.
- 5. M. Holodniy *et al.*, « A pilot study to evaluate the efficacy of zidovudine (ZDV) versus placebo in primary HIV infection (DATRI 002): a preliminary analysis », LBB 6022.
- 6. C. Celum *et al.*, « Characteristics and identification of early HIV seroconverters », LBB 6023.
- 7. L. Perrin *et al.*, « Reduced viremia and increased CD4/CD8 ratio in patients with primary HIV infection treated with AZT-ddl », WeB 532.
- 8. A.-G. Saimot *et al.*, « A triple nucleoside analogue combination in four patient with primary HIV-1 infections: towards complete virological remissions? », MoB 1332.
- 9. A. Lafeuillade *et al.*, « Triple drug combination in primary HIV-1 infection », MoB 1331.

TRANSCRIPTASE

Le projet **Transcriptase** est né de la nécessité d'une approche pluridisciplinaire du sida. C'est une équipe de 20 personnes, chercheurs, cliniciens de ville et hospitaliers, médecins de santé publique, économistes, documentalistes et graphistes qui s'associent pour améliorer la diffusion de la connaissance scientifique, sur un mode transdisciplinaire et interactif.

Avec le soutien d'organismes publics ou privés, nous pouvons proposer un journal sans publicité à un prix inférieur à celui de la plupart des revues scientifiques, mais votre participation est **indispensable** ; c'est aussi, pour nous, une évaluation de votre intérêt pour cette revue. Renvoyez **aujourd'hui** votre demande d'**abonnement**. Votre soutien est la condition de notre réussite.



JE M'ABONNE 1 an 2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

code postal

ville

pays

abonnement

France, CEE

Belgique

autres pays

individuel	250 FF	1 500 FB	350 FF	1 an
	400 FF	2 400 FB	550 FF	2 ans
organismes	350 FF	2 100 FB	450 FF	1 an
	550 FF	3 400 FB	700 FF	2 ans
étudiants	200 FF	1 200 FB	300 FF	1 an
	300 FF	1 900 FB	500 FF	2 ans
abonnements de soutien	500 FF	3 000 FB	600 FF	

Chèques à l'ordre de PISTES, à retourner 192 rue Lecourbe, 75015 Paris.

Prophylaxie après un accident d'exposition au sang

David Bell, des CDC d'Atlanta¹, a rappelé les résultats de l'étude cas témoin multicentrique sur les facteurs associés à un risque élevé de transmission après un AES (voir tableau), et donné les nouvelles recommandations des CDC de 1996.

La prophylaxie après un AES est, selon D. Bell, fonction de l'évaluation du risque : non justifiée (risque négligeable), proposée (risque faible) et recommandée (risque élevé).

Dans tous les cas, il faut :

- débiter dans un délai de 1 à 2 heures après l'accident ;
- disposer d'un kit dans l'établissement ;
- poursuivre le traitement pendant 4 à 6 semaines ;
- réaliser un contrôle de la sérologie à J0 et à 2 semaines.

En cas de risque élevé, deux molécules ou plus doivent être proposées. Si la notion de souche résistante existe chez le patient source, une tri- ou quadrithérapie est nécessaire. Les antirétroviraux recommandés par les CDC sont l'AZT, le 3TC et l'indinavir. Une étude est actuellement en cours aux Etats-Unis avec cette association.

D. Carlo (CDC)² souligne que le statut sérologique du patient source n'est connu que dans un cas sur deux. Sur les 201 accidents recensés entre juin et septembre 1995, la sérologie VIH du patient n'était connue que dans 52,7 % des cas, le pourcentage variant entre 30 et 70 % selon l'hôpital dans lequel survenait l'accident. Le manque de temps pour réaliser un pré- et post-*counseling* est la raison la plus souvent invoquée pour expliquer l'absence de dépistage chez les patients. En revanche, les résultats des sérologies de l'hé-

patite B et C chez le patient sont plus souvent connus (respectivement dans 72 % et 65 % des cas).

L'absence d'information sur le statut sérologique du patient source vis-à-vis du VIH constitue un obstacle à une prise en charge optimale. Selon D. Cardo, pour mieux « standardiser » la conduite à tenir après un AES, il faudrait se donner les moyens de réaliser rapidement et efficacement un *counseling* afin de connaître le statut sérologique du patient et adapter ainsi au mieux la prophylaxie.

Une étude originale sur la perception et la fréquence des AES chez les étudiants en médecine est rapportée par A. E. Casalino³ :

L'absence d'information sur le statut sérologique du patient source vis-à-vis du VIH constitue un obstacle à une prise en charge optimale.

466 questionnaires ont été distribués aux étudiants du CHU Bichat (Paris), avec un taux de réponses de 70 % ; 31,7 % des étudiants ont déclaré un ou plusieurs AES, et le pourcentage d'accidents augmente significativement avec les années d'études (5,5 % pour les 3^e année vs 45 % pour les dernière année). Quarante-cinq pour cent des étudiants qui ont eu un AES recapuchonnent (souvent ou toujours) leurs aiguilles usagées. Seuls 29,2 % des étudiants respectent les précautions universelles (éviter de recapuchonner et utiliser les containers à aiguilles), mais 66 % des étudiants n'ont reçu aucune formation spécifique vis-à-vis des risques professionnels. Trente-huit pour cent des étudiants déclarent l'accident et 34 % ont un suivi sérologique alors que le patient source est connu comme in-

Caroline Semaille
(Centre hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges)

fecté dans 15 % des cas. L'auteur conclut qu'il est non seulement indispensable mais urgent que les étudiants en médecine soient formés aux risques professionnels, au même titre que les autres professionnels de santé.

R. De Andrés⁴ a présenté les résultats définitifs de l'étude prospective multicentrique européenne sur les AES qui avait été initiée en 1991 : en juin 1995, 26 accidents documentés sont rapportés en Europe (France = 10, Espagne = 4, Grande-Bretagne = 4, Italie = 3,

Belgique = 2, Allemagne = 2 et Suisse = 1). Le taux de transmission après une exposition percutanée est de 0,23 %, et de 0,08 % après projection sur une muqueuse.

Lors de la présentation des recommandations de l'International AIDS of society⁵, les experts⁶ ont discuté le cas d'un AES dont le patient source est traité depuis deux ans par AZT + 3TC. Quel traitement doit-on proposer ? Patrick Yéni répond qu'il faudrait instituer une prophylaxie avec au moins deux nouvelles molécules (d4T + ddl, par exemple) et y associer une antiprotéase si le patient se situe à un stade avancé de la maladie ou présente une charge virale élevée. En revanche, la place de la névirapine (analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse) comme traitement après un AES reste difficile à évaluer et nécessite des données complémentaires. Plusieurs personnes dans la salle ont soulevé le problème des prophylaxies après un rapport sexuel à risque, une morsure humaine... Les experts ont répondu que, quelle que soit la situation, il n'y a pas de raison de ne pas la considérer comme un AES.

En conclusion, on pourrait se demander pourquoi il faudrait parler de risque faible, modéré ou élevé, et non pas plutôt de risque ou d'absence de risque. En cas de risque, on peut penser qu'il n'y a pas de raison de ne pas trai-

Risques relatifs calculés par régression logistique (étude cas témoin : 33 cas et 679 témoins)

Facteurs de risque	Odds-ratio (IC : 95 %)
Profondeur de la piqûre.....	15,34 (6,01-41,05) *
Sang visible sur l'aiguille.....	6,18 (2,15-20,74) *
Geste endovasculaire.....	4,33 (1,71-11,89) *
Patient au stade terminal.....	5,60 (1,99-16,06) *
Prophylaxie par AZT.....	0,19 (0,06-0,52) *

* p < 0,005, S.

ter « rapidement et fort » avec une association de trois molécules dont la tolérance est bonne et la toxicité est faible. La trithérapie la plus souvent citée en 1996 est l'association AZT + 3TC + indinavir. En pratique, la « prophylaxie idéale » devrait être :

- si le patient est connu comme étant infecté par le VIH, une association de molécules différentes de celle(s) qu'il recevait jusque-là ;
- si le statut sérologique du patient n'est pas connu, ou si celui-ci est « naïf » de tout traitement, il semble raisonnable de proposer d'emblée une trithérapie. ■

1. D. Cardo et al., « Case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood. Implications for postexposure management », *MoC* 335.

2. D. Cardo et al., « Incomplete ascertainment of patient's status after occupational blood exposures in health care workers », *WeC* 3601.

3. A. Tarantola et al., « Frequency and perceived risk for blood exposure among medical students: results of a survey study », *TuC* 124.

4. R. De Andrés et al., « Update on European Union (EU) multicenter study of occupational exposure to HIV in health care workers », *TuC* 120.

5. « Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel », *JAMA*, vol. 276, n° 2, 10 juillet 1996.

6. Participaient à cette réunion les experts suivants : C. C. J. Carpenter (Providence, Etats-Unis), M. Fischl (Miami, Etats-Unis), S. M. Hammer (Boston, Etats-Unis), M. S. Hirsch (Boston, Etats-Unis), D. A. Katzenstein (Stanford, Etats-Unis), D. D. Richman (San Diego, Etats-Unis), M. S. Saag (Alabama, Etats-Unis), R. T. Schooley (Denver, Etats-Unis), M. A. Thompson (Atlanta, Etats-Unis), P. G. Yéni (Paris, France), J. S. G. Montaner (Vancouver, Canada), S. Vella (Rome, Italie), P. A. Volberding (San Francisco, Etats-Unis).

Pneumocystose et toxoplasmose : timides avancées

Peu de sessions ont été consacrées aux infections opportunistes au cours de la conférence de Vancouver. Mis à part le CMV (voir p. 75) et les infections à mycobactéries atypiques, les communications sur les autres infections opportunistes ont été peu nombreuses et quelque peu décevantes.

Dans une étude comparant l'efficacité de l'azithromycine et de la rifabutine seule ou en association en prévention des mycobactérioses atypiques, dont les résultats ont déjà été présentés à la conférence de Washington, Dunne *et al.*¹ ont analysé rétrospectivement l'incidence de survenue de pneumocystose chez les patients recevant de l'azithromycine. La posologie d'administration de l'azithromycine était de 1 200 mg par semaine en une prise et celle de la rifabutine était de 300 mg par jour. La durée moyenne du suivi a été de un an. Pour tous les patients, la moyenne du chiffre de lymphocytes CD4 était inférieure à 50/mm³. Le mode de prophylaxie de la pneumocystose ne variait pas dans les différents groupes. Soixante-neuf cas de pneumocystose sont survenus chez les 693 patients inclus dans l'étude (10 %). Trente et un cas sont survenus chez les 236 patients traités par rifabutine (13 %), contre 38 chez les 457 patients ayant reçu l'azithromycine seule ou associée à la rifabutine (8,3 %) ($p < 0,05$). Finalement, cette étude montre que l'azithromycine permet de réduire le risque de pneumocystose de 50 % quelle que soit

la prophylaxie de pneumocystose en cours (cotrimoxazole ou dapsoné). L'incidence de survenue de toxoplasmose n'a pas été étudiée dans cette étude. Ces résultats apportent un argument supplémentaire à l'utilisation de l'azithromycine dans la prophylaxie primaire des infections à *mycobacterium avium*.

Van Delden *et al.*² ont recherché les causes d'échec de prévention de prophylaxie de la toxoplasmose cérébrale à partir d'une étude rétrospective cas témoin. L'étude a porté sur 104 premiers épisodes de toxoplasmose et 26 récurrences. Tous les patients avaient un chiffre de lymphocytes CD4 inférieur en moyenne à 30/mm³. Une prophylaxie était prescrite chez seulement 16 % des patients au moment du premier épisode, et chez 73 % au moment de la récurrence. Les causes d'absence de prophylaxie sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Causes d'absence de prophylaxie au moment de la toxoplasmose

	1 ^{er} épisode	Récidive
Refus du patient.....	29 %	12 %
Prophylaxie non proposée.....	20 %	4 %
Intolérance.....	18 %	12 %

Dans cette étude, le risque de premier épisode de toxoplasmose était multiplié par dix en l'absence de prophylaxie.

Une présentation orale³ et deux posters^{4,5} ont rapporté des protocoles d'induction de tolérance au cotrimoxazole. Le nombre de patients ayant subi une réintroduction du co-

Christophe Piketty
(hôpital Broussais)

trimoxazole était respectivement de 36, 21 et 48. Les durées de réintroduction s'échelonnaient entre 3 et 10 jours. L'efficacité des procédures de désensibilisation semble se confirmer puisque les taux de succès obtenus par les trois équipes sont supérieurs à 75 %, même en utilisant des réintroductions rapides en administrant plusieurs doses quotidiennes sur trois ou quatre jours. Les corticoïdes utilisés dans l'un des protocoles ne semblent pas apporter de bénéfice. Dans l'un des protocoles utilisant une réintroduction très rapide, sur trois jours, l'un des patients a développé une hypotension brutale possiblement à l'origine d'un infarctus du myocarde. La gravité de cette complication doit inciter à une extrême prudence et faire toujours proposer une désensibilisation au cours d'une courte hospitalisation. ■

1. M. W. Dunne et al., « Prevention of pneumocystis carinii pneumonia with azithromycin », *TuB* 410.

2. C. Van Delden et al., « Reasons for failure of prevention of toxoplasma encephalitis », *TuB* 412.

3. A. D. Beardsell et al., « Cotrimoxazole desensitization using adjunctive steroid therapy in HIV/AIDS patients », *TuB* 414.

4. M. Kelly et al., « Outpatient trimethoprim-sulphamethoxazole desensitization is safe and effective », *TuB* 2287.

5. E. Caumes et al., « Efficacy and safety of trimethoprim-sulphamethoxazole desensitization in patients infected with human immunodeficiency virus », *TuB* 2291.

Infections à CMV : le banc d'essai des traitements

Les études présentées à la conférence précisent l'intérêt et l'efficacité des quatre traitements déjà disponibles ou en cours d'expérimentation : le ganciclovir oral, le cidofovir, le valaciclovir et le lobucavir.

■ Ganciclovir oral (Cymévan®)

• Les résultats virologiques de l'essai américain de prophylaxie primaire de la maladie à CMV (essai Syntex 1654), randomisé, en double aveugle, comparant ganciclovir oral à la dose de 3g/jour et placebo, ont été présentés par S. Spector.

Rappelons que cet essai montrait une réduction de 49 % de l'incidence à 18 mois des rétinites à CMV dans le groupe ganciclovir (incidence de 20 % *versus* 39 % dans le groupe placebo), sans bénéfice significatif en termes de survie.

Les résultats concernent :

- la prévalence du virus détectable dans les urines (viruries positives) : comparable à l'inclusion dans l'étude dans les deux groupes et de l'ordre de 42 à 44 %, elle était significativement réduite à 12 % dans le groupe ganciclovir, dès le deuxième mois, et le demeurait pendant toute la durée de l'étude ;

- La prévalence de la résistance des souches sous traitement : Deux souches de CMV sur les 30 isolées chez les patients du groupe ganciclovir oral étaient résistantes à ce médicament. La prévalence des cultures positives étant de 11 % dans ce groupe, on peut estimer la prévalence des souches résistantes à moins de 1 % ;

- La valeur prédictive de la détection d'ADN-CMV dans le plasma, par PCR qualitative et quantitative, pour la survenue de maladies à CMV, et l'effet préventif du ganciclovir oral en fonction des résultats de PCR.

La détection d'ADN/CMV par PCR qualitative plasmatique a été effectuée chez 85 % des patients de l'essai, à leur inclusion dans l'étude : elle était positive chez 46 % et 45 % des deux groupes de randomisation. Le taux de survenue de maladies à CMV était significativement plus réduit, dans le groupe ganciclovir, chez les patients dont la PCR était négative à l'inclusion (1 % *versus* 14 % à 1 an ; $p < 0,00001$; réduction du risque de 84 %) que chez les

patients avec PCR positive (26 % *versus* 43 % ; $p = 0,017$; réduction du risque de 42 %).

La valeur prédictive négative pour la survenue d'un événement lié au CMV à douze mois est, pour la PCR plasmatique, de 99 % dans le groupe ganciclovir et de 86 % dans le groupe placebo. Pour la virurie, elle est de 89 % dans le groupe ganciclovir et de 79 % dans le groupe placebo.

Une PCR quantitative a été effectuée chez 281 patients. Les résultats montrent que le bénéfice apporté par le ganciclovir oral dans la réduction du risque de maladie à CMV est d'autant plus important que la charge virale est négative ou basse à l'inclusion, et qu'une charge virale élevée doit faire discuter un traitement préemptif plus qu'une prophylaxie primaire par ganciclovir oral, compte tenu du risque élevé d'événement.

• Deux essais multicentriques ont comparé les effets de plusieurs posologies de ganciclovir oral pour le traitement d'entretien des rétinites à CMV.

- Une étude américaine ouverte, randomisée, a comparé trois doses de ganciclovir oral : 3g, 4,5g et 6g par jour, au traitement de référence par ganciclovir intraveineux, 5mg/kg/j, chez 281 patients, pendant 26 semaines. Les quatre groupes de patients étaient comparables dans leur effectif ($n = 70$), leur taux de CD4 (7 à $11/mm^3$) et l'ancienneté de la rétinite. Le délai médian de rechute n'a pas été significativement différent entre les trois groupes recevant le traitement par voie orale, et le risque relatif de rechute, par rapport au traitement de référence, a été respectivement de 1,66, 1,28 et 1,19. L'analyse par sous-groupes de patients a mis en évidence la supériorité du traitement intraveineux sur le traitement oral à la dose de 3g/j chez les patients atteints de rétinite survenue depuis plus de 100 jours. Le taux de bilatéralisation, de progression à la zone 1, les neutropénies et les effets secondaires digestifs sévères, la survie n'ont pas été significativement différents entre les quatre groupes. La fréquence des neutropénies a été respectivement de 1, 15, 16 et 13 %.

- L'étude européenne (GAN 041), randomisée en double aveugle, menée chez 270 patients ayant une rétinite stable (quel que soit le nombre d'épisodes antérieurs), a comparé deux posologies de ganciclovir oral, 3g et

Sophie Matheron
(hôpital Bichat-Claude-Bernard)

6g/jour. Dans cette population, comparant respectivement 53 % et 43 % de patients traités après un seul épisode de rétinite, le suivi de 30 semaines, évalué par examen du fond d'œil et analyse rétrospective et centralisée des photographies rétinienues, n'a pas montré de différence significative du délai de rechute entre les deux groupes, mais une tendance à l'allongement de ce délai dans le groupe 6g/jour, avec une différence plus marquée chez les patients ayant eu plus d'un épisode de rechute.

Aucune différence n'a été observée concernant les bilatéralisations, les progressions des rétinites à la zone 1, l'altération de l'acuité visuelle et la survie.

En termes de tolérance, les effets secondaires digestifs ont été plus fréquents dans le groupe 6g (62 % *versus* 54 %), de même que les neutropénies ($PN < 500/mm^3$) observées dans 15 % des cas (*versus* 10 %), et l'utilisation de facteurs de croissance (35 % *versus* 24 %).

• Une étude anglaise, randomisée, a comparé les effets de l'administration du ganciclovir en traitement d'attaque de rétinite à CMV, à la dose classique de 10mg/kg/jour pendant 21 jours, en une seule perfusion (groupe A) *versus* deux perfusions (groupe B) quotidiennes à domicile. L'évaluation a concerné, chez seize patients (groupe A : $n = 7$; groupe B : $n = 9$), la tolérance, la qualité de vie, le coût et l'évolution de la rétinite appréciée par examen du fond d'œil à J0, J14, J21 et en fin de suivi. Les résultats ont montré une bonne tolérance de l'administration unique quotidienne, une meilleure acceptation du traitement, et une réduction de pourcentage du coût par rapport au traitement classique administré en hospitalisation. Les auteurs concluent à une efficacité comparable des deux modes d'administration du traitement d'attaque, mais les données concernant la cicatrisation en fin de traitement et le nombre de rechutes dans les deux groupes n'étaient pas fournis dans le texte du poster. Une étude pilote, avec évaluation pharmacocinétique et surveillance ophtalmologique par examen du fond d'œil et photographies rétinienues, est en cours à Paris.

■ Cidofovir

Les effets du cidofovir (HPMPC) ont été évalués par deux essais randomisés : l'un comparait traitement d'attaque immédiat, puis traitement d'entretien, aux posologies respectives de 5 mg/kg/semaine pendant 15 jours et de 5 mg/kg/15 jours, au traitement différé, chez 48 patients atteints de rétinite périphérique, et a montré un allongement significatif du délai médian de rechute sous traitement (120 jours *versus* 22 jours ; risque relatif : 6,13). L'autre comparait, après traitement d'attaque à la dose de 5 mg/kg/semaine pendant 15 jours, deux posologies d'entretien, 3 ou 5 mg/kg/15 jours, chez 100 patients intolérants ou en échec des traitements d'entretien de référence, et a montré un délai médian de rechute significativement plus long pour la posologie la plus élevée (115 *versus* 49 jours, risque relatif : 3,1). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de fréquence de décollements de rétine, de nouveaux foyers de rétinite, de localisations extraoculaires, ni en termes de survie.

Les effets secondaires notés dans les deux études ont été des insuffisances rénales (protéinurie dans 35 % des cas, augmentation de la créatinine dans 14 % des cas, imposant un arrêt du traitement chez respectivement 24 % et 9 % des patients de l'une et l'autre étude), des neutropénies (avec taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³ dans 21 % des cas), une alopecie dans 21 % des cas, et surtout des effets secondaires liés au probénécide dans 47 % à 56 % des cas, dont un tiers ont justifié une interruption du traitement (nausées, vomissements dans 35 % des cas ; fièvre : 22 % ; rash : 19 % ; frissons : 11 % ; céphalées : 9 %). Les données de tolérance des traitements « IND » prescrits aux Etats-Unis de septembre 1995 à mars 1996 à 302 patients ont été présentées au cours d'un symposium satellite : des effets secondaires ont justifié l'arrêt du traitement dans 31 cas.

L'effet du cidofovir sur la virémie n'a pas été étudié chez un nombre suffisant de patients, dans ces différentes études, pour être évalué. La posologie actuellement recommandée est de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse, avec hydratation intraveineuse et probénécide, une prise de 2 g trois heures avant la perfusion et deux prises de 1 g trois et huit heures après, associées à la prise d'aliments ; une fois par semaine en traitement d'attaque et une fois tous les quinze jours en traitement d'entretien. Une réduction de la posologie est conseillée en cas d'apparition de protéinurie > 2+, ou d'augmentation de la créatininémie à plus de 0,3 mg/dl ; une interruption s'impose en cas de protéinurie > 3+, ou de créatininémie supérieure à 0,5 mg/dl.

■ Valaciclovir (Zélitrex®)

Les résultats de l'analyse finale de l'essai ACTG 204 ont été présentés. Cet essai incluait 1 227 patients randomisés entre valaciclovir (2 g x 4/jour), aciclovir à forte dose (800 mg x 4/jour) et aciclovir à faible dose (400 mg x 2/jour). Le suivi médian, de 13 mois, comprenait un fond d'œil systématique toutes les 24 semaines, ou en cas de symptômes visuels, et des photographies rétinienues en cas de rétinite.

L'analyse finale a montré un effet préventif significatif (p=0,03) du valaciclovir sur la survenue d'événements liés au CMV (qui étaient des rétinites dans 79 % des cas), avec une réduction du risque de 33 % par rapport aux deux groupes recevant de l'aciclovir. Cet effet préventif a été plus marqué chez les patients ayant au moins 50 lymphocytes CD4/mm³ (1,3 % *versus* 5 %). Des interruptions de traitement, principalement liées à des effets secondaires digestifs et une tendance à un taux de mortalité plus élevé, ont été observées dans le groupe valaciclovir.

■ Lobucavir

Cet analogue de la guanosine, également

dénommé cygalovir, a une activité démontrée *in vitro* sur le cytomégalovirus, similaire à celle du ganciclovir, et sur le virus Herpès simplex, le virus varicello-zonateux et le virus de l'hépatite B. Il a été évalué au cours d'une étude de phase I/II, ouverte, avec posologies croissantes, de 200 mg/12 heures à 800 mg/6 heures pendant 28 jours, chez des patients atteints de sida et excréteurs de CMV. Chez les premiers patients traités, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 200 mg/6 heures, la tolérance a été bonne, non corrélée à la dose (neutropénie, troubles digestifs). Une réduction de la charge virale CMV (mesurée par bDNA) supérieure ou égale à 1,5 log a été observée dans le sperme et les urines, avec effet-dose. La biodisponibilité de la molécule est supérieure à 30 %. Les études *in vitro* ne montrent pas de résistance croisée avec le ganciclovir, le foscarnet et le cidofovir, ni de modification d'activité induite par AZT, ddI ou d4T.

Références :

- S. A. Spector, « PCR of plasma for cytomegalovirus DNA identifies HIV-infected persons most likely to benefit from oral ganciclovir prophylaxis », ThB 302.
- D. Friedberg et al., « A comparison of the safety and efficacy of 3 g, 4,5 g and 6 g doses of oral ganciclovir versus IV ganciclovir for maintenance therapy of CMV retinitis », ThB 305.
- S. Matheron, « 6 g versus 3 g doses of oral ganciclovir in maintenance therapy of CMV retinitis », TuB 2184.
- D. Tomlison, « Outpatient induction of cytomegalovirus retinitis: a comparison between single and pluri ganciclovir dosing », TuB 2191.
- C. Kemper, « A randomized controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir (CDV, HPMPC) for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS », ThB 304.
- L. M. Dunkle et al., « Lobucavir: a promising broad-spectrum antiviral agent », ThB 943.

Mesures de la charge virale dans le sperme

Si de nombreuses études ont montré la présence du VIH dans les différents constituants du sperme, les mécanismes et les facteurs favorisant la transmission par voie sexuelle demeurent peu connus. A Vancouver, deux communications et trois posters étaient consacrés à la mesure et aux facteurs de variation de la charge virale dans le sperme.

Deux équipes anglaises ont cherché à évaluer l'efficacité de techniques de « lavage du sperme », qui pourraient permettre à des couples dont seul l'homme est contaminé par le VIH d'avoir des enfants sans qu'il y ait de risque de contamination de sa partenaire. De tels couples sont de plus en plus nombreux. Actuellement, pour avoir des enfants, ils peuvent avoir recours à un don de sperme dans une banque de sperme, ou bien avoir des rapports sexuels non protégés.

Présence du virus dans le liquide spermatique

Speck et coll.¹ ont étudié les paramètres liés à la présence de VIH dans le sperme de 128 sujets séropositifs pour le VIH (âge moyen : 36 ans ; nombre moyen de CD4+/mm³ : 338) à partir de 411 éjaculats. En termes d'individus, 101 des 128 hommes (78,9 %) ont eu au moins une fois une PCR positive pour l'ARN du VIH dans le plasma séminal. En termes d'éjaculats, 60 % des 333 éjaculats testés en PCR étaient positifs. Les facteurs significativement associés à la détection d'ARN du VIH par PCR dans le plasma séminal sont :

- une immunodépression à moins de 200 CD4+/mm³ ;
- l'absence de thérapie antirétrovirale ;
- l'association d'une infection à CMV dans le sperme détectée par culture ;
- un titre élevé de VIH dans les PBMCs.

Par contre, le stade de la maladie, le volume spermatique, l'existence d'une leucocytose séminale, la fréquence des rapports sexuels,

le nombre de partenaires, l'âge et l'ethnie n'étaient pas corrélés à une PCR positive. Coombs et coll.², à partir de la même population, ont cherché à corréler la PCR avec la culture de VIH dans le sperme pour mieux évaluer l'infectivité de celui-ci. Du VIH a été détecté par microculture au moins une fois chez 16 % (20/128) des hommes et dans 11 % des éjaculats. Lorsque la culture est positive, le nombre de copies est significativement plus élevé (4,75 log) que lorsqu'elle est négative (2,63 log). Ils ont défini un seuil de 2×10^3 copies (3,3 log), au-dessus duquel du virus présent à la surface cellulaire est mis en évidence dans 96 % des cultures positives, avec donc un fort potentiel infectant. Par ailleurs, lorsque la charge virale est positive, il semble qu'elle soit stable sur deux prélèvements espacés de deux mois en dehors d'une MST surajoutée.

Dyer et coll.³ ont étudié les relations entre le degré d'immunodépression lié à l'infection par le VIH et la présence d'ARN du VIH dans le sperme détecté par amplification NASBA (seuil de détection : 103 copies) ou par culture chez 101 sujets. La culture est positive pour 25 % des éjaculats ; le VIH est mis en évidence par PCR après amplification NASBA dans 60 % des éjaculats. La charge virale moyenne dans le sperme est de $3,9 \times 10^3$ copies/ml. Lorsque le nombre de copies détectées dans le sperme est supérieur à 104, 68 % des cultures sont positives. Il y a une corrélation faible, mais significative, entre la charge virale plasmatique et la charge virale spermatique. Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de CD4+ et la positivité de la PCR dans le sperme. La charge virale était variable entre 3000 et 171 000 dans le sperme de sujets en phase de primo-infection. Le traitement permet une diminution de 0,5 log de la concentration de VIH dans le sperme.

Deux équipes se sont intéressées à la charge virale dans le sperme avant et après préparation par des techniques de lavage-centrifugation-migration habituellement utilisées en

Isabelle Heard (hôpital Cochin, Broussais et Institut Pasteur)

cas d'hypofertilité masculine pour recueillir les spermatozoïdes mobiles susceptibles d'être inséminés. Chez les hommes séropositifs, ces techniques sont étudiées avec l'objectif de séparer le VIH des autres constituants du sperme.

Lasheeb et coll.⁴ ont recherché la présence du VIH (ARN extracellulaire et ADN cellulaire proviral) dans quatorze éjaculats d'hommes séropositifs. De l'ARN extracellulaire du VIH était détecté dans dix des quatorze échantillons (71 %). Après lavage et migration sur un gradient de Percoll de ces dix échantillons, il n'a plus été mis en évidence d'ARN extracellulaire dans le surnageant. De l'ADN proviral intracellulaire était mis en évidence dans quatre des quatorze éjaculats (28 %). Après lavage et migration sur un gradient de Percoll de ces quatre échantillons, un seul est resté positif. Pour ces auteurs, la technique de lavage et migration sur un gradient de Percoll diminue mais n'annule pas le risque de transmission du VIH en cas d'insémination d'un échantillon préparé dans ces conditions.

Les techniques de « lavage » du sperme

Mullen et coll.⁵ ont comparé la charge virale de VIH par la technique NASBA (limite de détection de 400 copies/ml) dans le sperme de huit sujets séropositifs en fonction de trois méthodes de lavage-centrifugation-migration du sperme. Avant toute préparation, de l'ARN du VIH a été mis en évidence chez la moitié des hommes. Après lavage, centrifugation sur un gradient de Percoll, puis *swim-up*, un seul échantillon contenait encore de l'ARN du VIH. Ces techniques de préparation du sperme réduisent donc de façon significative le nombre de copies d'ARN viral de -1 à -4 log. Semprini⁶ a publié en 1992 des résultats montrant l'absence de contamination de femmes qui étaient enceintes après insémination avec le sperme « lavé du VIH » de leur partenaire séropositif pour le VIH. La technique de préparation du sperme comprenait une double centrifugation après dilution dans du milieu B2 de Ménezo sur un milieu de séparation des lymphocytes, suivie d'une mi-

D'après les différentes études, il apparaît que sept hommes séropositifs sur dix ont de l'ADN du VIH dans le sperme.

Les techniques utilisées en stérilité masculine permettent de diminuer de -1 à -4 log la charge virale dans le sperme, mais il reste des particules virales dans le surnageant.

gration ascendante. Un dixième de ml de surnageant était testé contre un anticorps monoclonal anti-p17 (antigène de la capsid virale) en immunofluorescence. Ce test ayant été chaque fois négatif, le sperme était inséminé. La technique NASBA, plus sensible que l'immunofluorescence utilisée par Semprini, montre qu'après lavage-centrifugation-migration du sperme, il reste du VIH dans le surnageant susceptible d'être inséminé. La question est dorénavant de savoir si ces particules virales sont infectantes. D'après ces différentes études, il apparaît que sept hommes séropositifs sur dix ont de l'ADN

du VIH dans le sperme. Le virus n'est pas retrouvé en permanence puisque seulement 60 % des éjaculats ont une PCR positive. La positivité de la PCR semble faiblement liée au degré d'immunodépression ou à l'existence d'une MST. Les techniques utilisées en stérilité masculine permettent de diminuer de -1 à -4 log la charge virale dans le sperme, mais il reste des particules virales dans le surnageant. Coombs et Dyer ont défini un taux d'ARN du VIH dans le sperme prédictif de la présence de virus potentiellement infectant. Ce seuil doit être précisé. On ne pourra en effet réfléchir à une

possibilité d'inséminer du sperme d'hommes séropositifs que si les techniques de lavage-centrifugation-migration permettent d'être largement en deçà.

1. C. Speck et al. , « Rates and determinants of HIV shedding in semen », WeC 334.
2. R. Coombs et al. , « Association between cultivable virus in semen and HIV-1 RNA level in seminal plasma », WeB 3383.
3. J. Dyer et al. , « Effects of disease stage and CD4+ lymphocyte count on shedding of HIV-1 in semen », WeC 335.
4. A. Lasheeb et al. , « Whashing of semen from HIV positive men: effects on viral DNA and RNA », WeC 3514.
5. J. Mullen et al. , « Purification of spermatozoa from HIV positive men », WeC 3528.
6. A. Semprini et al. , « Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners », Lancet, 1992, 340, 1317-19.

Chaque mois, la revue pluridisciplinaire des connaissances et de l'actualité de la lutte contre le sida.

Un mensuel de référence pour les personnes confrontées au sida et toutes celles engagées dans la lutte contre l'épidémie.



Bulletin d'abonnement

ABONNEMENT ANNUEL

- Particuliers ⁽¹⁾
- Institutions
- Etudiants, chômeurs, RMI ⁽²⁾
- Abonnement de soutien

FRANCE

- 390 F
- 500 F
- 190 F
- 1 000 F et plus

DOM/TOM-ÉTRANGER

- 550 F
- 650 F
- 290 F

Particuliers : joindre le règlement à la commande.

(1) Des conditions spéciales peuvent être accordées aux personnes qui en font une demande motivée. (2) Sur justificatif.

Nom (en majuscules)..... Adresse.....

Ville..... Pays..... Tél.....

Je vous adresse un chèque de..... à l'ordre d'Arcat-sida.

Je vous enverrai le chèque après réception d'une facture.

A retourner à Arcat-sida diffusion - BP 90 - 75961 Paris Cedex 20, France. Tél. : 43 66 25 41 • Fax: 43 66 78 60

Approches thérapeutiques chez l'enfant

Parmi les nombreux travaux consacrés au traitement de l'enfant, quatre sont apparus particulièrement intéressants: deux concernant le traitement antiviral et deux concernant les infections opportunistes.

Les résultats de l'essai thérapeutique de phase I/II du ritonavir chez 33 enfants présentant soit une intolérance à un traitement antirétroviral antérieur, soit une progression malgré ce traitement (des enfants non traités mais avec une maladie évolutive avaient été également inclus), ont été communiqués¹. Quatre dosages de la solution liquide de ritonavir étaient proposés: 250, 300, 350 et 400 mg/m² toutes les 12 heures. Le schéma de l'essai comportait l'administration de ritonavir seul pendant douze semaines, puis en association avec de l'AZT (90 mg/m² x 4) et/ou de la ddl (90 mg/m² x 2). Le suivi moyen au moment de l'évaluation était de six semaines. La tolérance a été très bonne chez 29 patients, malgré des nausées dans les quinze premiers jours du traitement et une élévation modérée des triglycérides (de 110 à 175 mg/dl). Quatre enfants ont dû être sortis de l'étude: un en raison d'une élévation importante des transaminases (la dose était de 250 mg/m² x 2), un à cause d'accidents thromboemboliques (à la dose de 350 mg/m² x 2 – il faut noter que cet enfant porteur d'une déficience en protéines C et S avait déjà présenté ces accidents avant la mise sous ritonavir), et deux à cause d'une intolérance gastro-intestinale majeure (diarrhées, vomissements). L'augmentation moyenne des CD4 a été de 38/mm³ (plus élevée à 350 mg/m² qu'à 150 mg/m²) et la diminution moyenne de la charge virale de 1,5 log. La conclusion générale est que le ritonavir aux doses étudiées est bien toléré avec un effet antiviral satisfaisant.

Une autre étude testait l'efficacité de deux associations (AZT + ddl vs AZT + 3TC) chez onze enfants en échec thérapeutique sous monothérapie². Les enfants avaient tous moins

de 18 ans, avec un âge moyen de 7,1 ans. Cinq enfants ont reçu de l'AZT (90 mg/m² x 4/j) et de la ddl (100 mg/m² x 2/j) dans le groupe A, et six enfants ont reçu de l'AZT (90 mg/m² x 4/j) et du 3TC (4 x 2 mg/kg/j) dans le groupe B. Les enfants ont été évalués toutes les 4 à 8 semaines, sur une période moyenne de huit mois. Dans le groupe A, l'élévation moyenne des CD4 a été de 20 % (0,08 log₁₀, ns) à 4 mois, avec un retour à la ligne basale à 8 mois. Dans le groupe B, l'élévation moyenne des CD4 a été de 72 % (0,23 log₁₀, p=0,03) et de 50 % (0,17 log₁₀, ns). En ce qui concerne les modifications de la charge virale à 4 et à 8 mois, elles ont montré respectivement: une élévation de 21 % (0,08 log₁₀, ns) et de 71 % (0,23 log₁₀, ns) pour le groupe A, et une diminution de 22 % (0,1 log₁₀, ns) et de 74 % (0,58 log₁₀, p=0,03) pour le groupe B. Les auteurs concluent donc, sur le petit nombre d'enfants étudiés, à une supériorité de l'association AZT + 3TC.

Infections opportunistes

On retiendra encore une étude sur la pharmacocinétique du ganciclovir (GCV) *per os* chez 23 enfants (âge moyen de 7,3 ans) coïnfectés par le VIH et le CMV et ayant moins de 150 CD4, suivis sur une période de 7 à 40 semaines³. Les enfants recevaient une dose de charge de 5 mg/kg intraveineuse suivie 48 heures plus tard de l'administration de 10, 20, 30 ou 40 mg/kg/dose d'une suspension orale 3 fois par jour. Des prélèvements destinés à mesurer la quantité plasmatique de GCV étaient effectués après l'injection intraveineuse et la première dose orale, puis à cinq reprises entre la 4^e et la 28^e semaine de l'étude. Il apparaît, d'après l'étude de l'aire sous la courbe des concentrations, que les valeurs observées après prise orale étaient très basses comparées aux valeurs obtenues par voie intraveineuse avec des résultats d'autant plus satisfaisants que la posologie était plus élevée. La tolérance du GCV a été bonne, avec un cas de neutropénie modérée et un

Christian Courpotin
(hôpital Armand-Trousseau)

cas de douleurs abdominales. Les auteurs concluent sur la nécessité de donner des doses très élevées par kg de poids, comparées à celles administrées aux adultes, pour obtenir des concentrations sanguines efficaces.

Enfin, un travail destiné à souligner la fréquence des infections à mycobactéries atypiques chez les enfants de moins de six ans et sur la nécessité de donner des directives précises pour guider la prophylaxie a été présenté⁴. Sur une cohorte de 6778 enfants, 481 (7,1 %) ont été infectés par une mycobactérie atypique. Dans 51 % des cas, cette infection représentait le premier signe définissant le sida. Le pourcentage d'enfants infectés augmente avec le temps: 4,1 % en 1989 contre 10,3 % en 1994. Sur les 481 enfants infectés, la date de survenue était connue dans 441 cas: 25 enfants de moins de 12 mois (6 %), 67 enfants de 12 à 23 mois (15 %), 144 enfants de 24 à 71 mois (33 %), et 205 enfants de plus de 72 mois (46 %). Le nombre moyen de CD4 à l'infection était de 146 (98-1824) pour les enfants de moins de 12 mois, et de 167 (0-1050) pour les enfants âgés de 12 à 23 mois. Sur les 441 enfants, 338 (77 %) sont décédés dans un délai moyen de six mois après le diagnostic. Il existe actuellement des directives pour la prophylaxie des enfants de 6 à 12 ans (CD4 < 75/mm³), mais, dans ce travail, 54 % des enfants infectés par une mycobactérie atypique avaient moins de six ans, dont 21 % moins de deux ans. Il s'agit donc d'un problème pédiatrique majeur. ■

1. B. Mueller et al., « A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in children with HIV infection », *WeB* 551.

2. B. Sölder et al., « Effect of combination therapy with ZDV/ddl or ZDV/3TC on plasma HIV RNA in HIV infected infants and adolescents », *MoB* 1306.

3. L. M. Frenkel et al., « A pharmacokinetic (PK) study of oral ganciclovir (GCV) in HIV and cytomegalovirus (CMV) infected children », *WeB* 550.

4. M. L. Lindegren et al., « Mycobacterium avium complex (MAC) in children with AIDS, United States: need for specific prophylaxis guidelines for children less than 6-years-old », *WeB* 420.

Une étude a testé l'efficacité de deux associations (AZT + ddl vs AZT + 3TC) chez onze enfants en échec thérapeutique sous monothérapie.

Histoire naturelle de l'infection chez l'enfant

La disponibilité actuelle des mesures de virémie permet de décrire l'histoire naturelle de l'infection materno-fœtale. Deux études présentent l'évolution des deux premières années de vie¹.

Dans la première, portant sur 189 échantillons de 49 enfants infectés étudiés par la technique NASBA (seuil : 1 000 copies/ml), la charge virale, indétectable dans 78 % des cas dans la première semaine de vie, s'élève rapidement vers la troisième semaine pour rester élevée toute la première année (médiane à 3 semaines : 1,4 million de copies ; à 2-3 mois : 1 million ; à 6-7 mois : 480 000 copies ; vers 8-12 mois : 240 000 copies). La mesure précoce de la charge virale (vers 2-3 mois) paraît avoir une valeur prédictive. Quand elle était supérieure à un million de copies, 50 % des enfants ont progressé à un an vers un stade C ou sont décédés, alors que ce n'était le cas que de 7 % de ceux qui avaient moins d'un million de copies. Sur 106 enfants infectés non traités ayant reçu huit prélèvements au cours des 18 premiers mois de vie, analysés par PCR ARN Roche (seuil : 400 copies par ml), les médianes sont un peu inférieures à l'étude d'Abrams, quoique toujours élevées (318 000 copies à un mois, 256 000 copies à 2 mois...). Les auteurs constatent chez les progresseurs rapides une virémie plus élevée au cours des premiers mois (724 000 *versus* 237 000 pour l'évolution habituelle), persistant à un titre élevé toute la première année. Ces travaux suggèrent l'intérêt potentiel d'un traitement antirétroviral précoce et intensif.

Le rôle des cofacteurs

Deux autres études décrivent une population d'enfants plus grands² : sur 184 enfants dont l'âge moyen au premier prélèvement était de 43,5 mois (aucune mention du traitement suivi), les virémies observées allaient de moins de 4 000 à 32 millions de copies ; 19 % avaient moins de 10 000 copies, 41 % plus de 100 000 copies. Chez ces derniers, le risque de décès était multiplié par six. Dans une autre étude, sur 65 enfants âgés de 8 mois à 19 ans et traités par antirétroviraux, on observait 32 % d'enfants ayant moins de 10 000 copies et 25 % plus de 100 000 copies.

La virémie (en log₁₀) était bien corrélée au stade clinique et immunologique, ainsi qu'à l'antigénémie p24, bien que celle-ci ne présente une sensibilité que de 64 % pour un seuil de virémie plasmatique de 10 000 copies par ml.

Quelques études se sont intéressées au rôle de cofacteurs tels que le virus de l'hépatite C (VHC) et le CMV. Sur 120 femmes séropositives pour le VHC et le VIH, suivies entre 1987 et 1993, les taux de transmission du VIH et du VHC étaient identiques à 13,7 %, dont 4,8 % de coinfection³, tandis qu'une étude italienne portant sur 44 femmes coinfectées par le VIH et le VHC retrouvait un taux de transmission du VHC (39 %) nettement supérieur à celui du VIH (12 %)⁴. Quant au CMV, sur 142 femmes coinfectées par le VIH et le CMV, suivies entre 1990 et 1995, le taux de transmission du VIH était de 11,6 %, et celui du CMV de 17,6 %, dont huit cas (5,6 %) de coinfection⁵.

La survenue d'encéphalopathies

La présentation de Cooper⁶ sur les conséquences neurologiques de l'infection par le VIH sur un groupe de 128 enfants constate la survenue d'encéphalopathie dans 21 % des cas dans les trente premiers mois de vie, principalement au cours de la première année. Bien que ces encéphalopathies soient généralement associées à une évolution clinique et biologique sévère, 26 % des enfants étaient au stade 1 immunologique et 11 % au stade clinique N ou A du diagnostic d'encéphalopathie. Dans ce groupe d'enfants, on notait une surreprésentation (30 %) de cardiomyopathie et de retards de croissance (81 %). Une coinfection par le CMV aggrave le risque d'évolution sévère et d'encéphalopathie⁷. Les mycobactéries atypiques surviennent chez les enfants très immunodéprimés, et ce quel que soit l'âge (21 % des cas avant deux ans). La gravité du pronostic nécessite une réflexion sur la prophylaxie possible chez les petits enfants⁸.

Une étude multicentrique espagnole rapporte la fréquence des pathologies malignes recensées sur 664 enfants de moins de quatorze ans : 14 cas, soit 2 % – avant tout des lymphomes non hodgkiniens (11 cas), 2 LAL B,

Catherine Dolffus
(hôpital Armand-Trousseau)

1 rhabdomyosarcome. L'évolution était en règle défavorable⁹.

En Afrique, l'évolution des enfants infectés par le VIH est sévère, avec une mortalité au cours de la première année allant jusqu'à dix fois celle des enfants non contaminés mais nés de mère séropositive¹⁰. Celle-ci résulte le plus souvent d'infections aiguës. La fréquence des pneumocystoses est mal connue mais, au Zimbabwe, des études autopsiques ont retrouvé, dans 10 biopsies pulmonaires sur 20, du pneumocystis¹¹. Un fait surprenant et noté par plusieurs intervenants est la moindre incidence et la gravité modérée des cas de malaria chez les enfants infectés par le VIH, qui ne serait attribuable ni à la prise plus fréquente de traitements prophylactiques de type Bactrim[®], ni à un environnement plus protégé¹².

Révélation à l'enfant

Enfin, une session de posters a été consacrée à la révélation du diagnostic d'infection par le VIH aux enfants et adolescents, les concernant eux-mêmes ou concernant leurs proches – parents, fratrie¹³ (voir aussi p. 33). Dans tous les cas, l'information est difficile, nécessite un long processus de maturation chez les parents, et parfois le soutien d'une tierce personne (souvent un travailleur social). Les adolescents informés de la maladie de leurs parents ont plus de conduites à risque (délinquance, drogue, sexualité non protégée) que ceux qui ne le sont pas, mais ces phénomènes sont tempérés lorsqu'un projet est établi concernant le mode de garde, dans l'éventualité du décès d'un ou des parents. Ce projet était d'autant plus formulé par les parents que l'enfant était jeune. Pour ce qui concerne les enfants eux-mêmes, l'étude ACTG 219, portant sur 563 enfants et adolescents de 5 à 19 ans, aux Etats-Unis, montre que 48 % sont au courant de leur diagnostic ; cette proportion étant fortement corrélée à l'âge (9 % à 5 ans, 50 % à 11 ans, 100 % à 15 ans), mais non au sexe, à la couleur de peau, au mode de contamination, au QI, ni au stade clinique ou immunologique de l'enfant.

1. Abrams et al., « HIV viral load early in life as a predictor of disease progression in HIV infected infants from the women and infants transmission study », WeB 311.
 W. T. Shearer et al., « Prospective evolution of plasma HIV-1 RNA copy number in 106 HIV infected children from the women and infants transmission study », ThB 910.
 2. L. Mofenson et al., « Relationship between serum HIV-1 RNA copy number and mortality in HIV infected children followed in the NICHD IVIG clinical trial », WeB 315.
 C. Dolffus et al., « Pediatric HIV infection and viral quantification », TuB 2370.
 3. E. Sanchez et al., « Children born to HIV-1 and

HCV coinfecting mothers », TuC 2581.
 4. G. Firtion et al., « Mother to child transmission of HIV and CMV and consequences in children », TuC 2576.
 5. G. Firtion et al., op. cit.
 6. E. Cooper et al., « Encephalopathy and HIV disease progression in a cohort of children with perinatally acquired HIV infection: WITS », WeB 313.
 7. A. Kovacs et al., « Rapid progression of HIV disease and increased CNS disease in infants with early CMV infection and altered immunity », ThB 941.
 8. M. I. Undegren et al., « Mycobacterium avium complex (MAC) in children with AIDS: need for

specific prophylaxis guidelines for children less than six years », WeB 420.
 9. J. Ruiz Contreras et al., « Malignancies in spanish children with HIV infection », MoB 1309.
 10. L. Marum et al., « 3 years mortality in a cohort of HIV-1 infected and uninfected ugandan children », WeB 312.
 11. P. Mason et al., « Mortality in bacteriemic HIV infected african children », MoB 1323.
 12. I. Kalyesubula et al., « Effects of malaria infection in HIV-1 infected children in a ugandan cohort », WeB 314.
 13. M. T. Brady et al., « Disclosure of HIV diagnosis to children in ACTG clinical trial », WeD 131.

Facteurs de risque et de réduction de la transmission mère-enfant

L'approche de la transmission mère-enfant a profondément changé depuis février 1994, lorsque l'essai ACTG 076/ANRS 024 a démontré que la zidovudine diminue de deux tiers le taux de transmission. Une grande partie des communications dans ce domaine a porté sur la traduction de cet essai dans la pratique clinique depuis deux ans.

Des questions importantes restent posées : l'accès des femmes au traitement, la difficulté de le transplanter dans les pays non industrialisés, l'efficacité en dehors des critères d'inclusion stricts de l'essai 076, le mode d'action du traitement, les insuffisances de cette prophylaxie. L'introduction d'autres thérapeutiques préventives pendant la grossesse est maintenant à l'ordre du jour, mais a été peu abordée à Vancouver. L'histoire naturelle de la transmission mère-enfant est passée au second plan. Le risque de transmission par l'allaitement, qui est connu depuis longtemps, commence juste à être quantifié, ce qui est d'une importance capitale en Afrique et en Asie (voir l'article d'Eric Chevallier). On sait que le risque de transmission est inversement corrélé à l'état clinique et au taux de lymphocytes CD4+ de la mère, et il est maintenant bien démontré qu'il augmente proportionnellement à la charge virale. Il est établi que la transmission a lieu tardivement dans la grossesse, voire au moment de l'accouchement, ce qui est important pour la prévention, d'où un regain d'intérêt pour les aspects obstétricaux.

En séance plénière, Y. Bryson¹ a insisté sur les implications de l'essai 076. Elle a évoqué deux mécanismes possibles de l'efficacité de l'AZT : la diminution de la charge virale maternelle et la prophylaxie pré- et post-exposition chez le fœtus/nouveau-né. La charge virale maternelle est un facteur pronostique important, mais la transmission n'est pas systématique, même à des niveaux élevés d'ARN plasmatique, et peut avoir lieu même lors de charges virales très faibles. D'où l'intérêt d'étudier d'autres variables liées au risque de transmission : les anticorps neutralisants, le phénotype viral, et des facteurs obstétricaux, notamment la rupture prolongée des membranes. Les facteurs qui influencent la progression de l'infection chez l'enfant sont : le moment de la transmission (*in utero* et *intrapartum*), la précocité de la répllication virale, le phénotype du virus transmis et la réponse immunitaire de l'enfant. L'objectif est désormais de réduire la transmission à moins de 2 %. Parmi les moyens envisagés, il y a l'immunothérapie passive, la vaccination et surtout les associations antirétrovirales, en supposant qu'une réduction drastique de la charge virale maternelle serait plus efficace. La préoccupation actuelle est la tolérance de

Laurent Mandelbrot
(hôpital Cochin-Port-Royal)

ces associations pendant la grossesse. Le défi actuel est de pouvoir offrir un traitement antirétroviral (AZT ou AZT + 3TC) à toutes les femmes enceintes séropositives, ce qui requiert une politique d'information et de dépistage volontaire large.

Dans la cohorte périnatale française (en cours de publication), l'introduction de la zidovudine dans la routine clinique a entraîné une diminution du taux de transmission équivalente à celle observée dans l'essai princeps.

Dans l'étude collaborative américaine PACTS², 80 % des femmes accouchant à partir du 1^{er} juillet 1994 ont reçu de l'AZT. Le taux de transmission est passé de 235/1 183 (20 %), avant juillet 1994, à 18/164 (11 %) après cette date. Toutefois, il faut signaler que dans une autre communication de la même cohorte (Steketee *et al.*, voir ci-dessous), le taux de transmission en 1994-95 est le même, que l'AZT ait été prescrit ou non.

■ Traitement de l'enfant

Quelques données présentées suggèrent que

L'objectif est désormais de réduire la transmission à moins de 2 %. Parmi les moyens envisagés, il y a l'immunothérapie passive, la vaccination et surtout les associations antirétrovirales.

Une étude anglaise montre que seulement 15 % du total des grossesses concernant les mères séropositives sont identifiées.

le traitement de l'enfant, aussi bien que celui de la mère, joue un rôle.

Dans l'étude PACTS³, parmi 269 enfants de mères séropositives, 101 ont reçu le traitement complet, 27 un traitement uniquement pendant la grossesse, 22 un traitement uniquement postnatal et 119 aucun traitement. Les taux de transmission ne diffèrent pas significativement entre les quatre groupes: 13,9%, 14,8%, 9,1% et 14,3%, respectivement. A l'inverse, il existait une tendance vers l'augmentation du taux de transmission en cas de traitement prolongé (≥ 18 semaines vs < 18 semaines: 18% vs 8%, $p=0,11$). Il faut signaler que le groupe ayant reçu un traitement prolongé comporte aussi bien les femmes traitées avant la grossesse que celles qui ont débuté l'AZT au second trimestre.

Une autre cohorte américaine (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) a observé le taux de transmission dans cinq centres qui prescrivaient systématiquement l'AZT pendant la grossesse avant les résultats de l'essai 076, alors

que peu de femmes ont reçu une perfusion pendant le travail et qu'aucun des nouveau-nés n'a été traité⁴. Pour 179 enfants, le taux de transmission était de 12,4% (IC: 8,0-18,2%). Faute de groupe de comparaison, les auteurs comparent leur taux de transmission à ceux de l'essai 076: il paraît intermédiaire entre celui du groupe placebo (25%) et celui du groupe ayant reçu le schéma thérapeutique complet (7%).

Dans une petite cohorte canadienne⁵, le taux de transmission était de 3/14 (21,4%) en l'absence d'AZT, de 1/14 (7,1%) en cas de traitement complet, et de 2/11 (18,2%) en cas de traitement uniquement *intrapartum* et chez l'enfant.

■ Accès au traitement

Les données de la cohorte française montrent que l'existence d'un traitement préalable à la grossesse est une cause majeure d'échec de la prophylaxie. L'existence de résistances à l'AZT est une cause potentiellement im-

portante, même si la femme n'est pas prétraitée. Les études préliminaires ne permettent pas d'affirmer la relation entre les résistances et la transmission sous AZT.

Dans la cohorte WITS⁶, six mutations génomiques ont été recherchées chez quatorze mères traitées. Une résistance a été observée chez 3/14 (21%), dont deux au codon 215 et une au codon 70. Une souche résistante a été retrouvée chez un enfant infecté.

Des auteurs de Minneapolis (Etats-Unis) ont soulevé une cause potentielle habituellement négligée d'inefficacité de la prophylaxie: l'obésité. Ils montrent que la disposition pharmacocinétique est extrêmement variable chez les femmes obèses⁷.

L'accès au traitement prophylactique pose un grave problème dans les pays non industrialisés, mais aussi dans des pays riches. Plusieurs études soulignent les inégalités devant l'information et le traitement aux Etats-Unis.

Ainsi, dans la ville de New York, jusqu'à un tiers des femmes enceintes séropositives ne reçoivent pas d'AZT⁸. Plusieurs études montrent que les femmes noires ou hispaniques sont particulièrement défavorisées, faute d'un suivi prénatal suffisamment précoce⁹.

Mécanismes de la transmission

Le passage transplacentaire étant une des voies probables de la transmission mère-enfant, il est important d'étudier ses mécanismes et déterminants.

Dans une cohorte ougandaise de 171 femmes VIH+, où le taux de transmission est de 24%, la funiculite (inflammation du cordon) et la chorioamnionite (inflammation du placenta) étaient associées à un risque accru de transmission. Pour la chorioamnionite, le risque relatif de transmission est de 3,58 (IC: 1,4-9,1). Cette étude (1), qui concorde avec d'autres plus anciennes, incite à la prévention de l'infection bactérienne pour réduire le risque de transmission du VIH.

Une importante équipe de New York a étudié 46 placentas de grossesses VIH+ par PCR in situ (2). Le virus est détecté dans les cellules trophoblastiques, les cellules de Hofbauer (macrophages villositaires) ou l'endothélium foetal dans plus de la moitié des placentas. Cette fréquence est plus importante que dans la littérature. Dans cette petite série, il n'y a pas de corrélation entre l'infection du placenta et la transmission. Les auteurs suggèrent que le taux de CD4 n'est corrélé à la transmission qu'en cas d'infection placentaire.

D'autres auteurs ont étudié l'infection de cellules trophoblastiques dans un modèle in vitro (3). Ils n'ont pas pu infecter ces cellules en les incubant dans un milieu contenant du VIH. En revanche, après avoir introduit le virus dans les cellules par transfection avec des plasmides, les cellules trophoblastiques étaient capables de soutenir une réplication importante de virus infectieux.

Enfin, une étude de 17 placentas a mis en évidence du virus dans deux cas par microscopie électronique (4).

■ Excrétion virale dans les voies génitales maternelles

Une étude kenyane (5) présente des résultats sur un nombre important de femmes enceintes. Le VIH est détecté par biologie moléculaire chez 32% des femmes dans les sécrétions cervicales (10% dans les sécrétions vaginales), ce qui concorde avec les résultats de la littérature. L'excrétion est deux fois plus fréquente en cas de MST ou leucorrhées, et elle est plus fréquente chez les femmes ayant un déficit immunitaire.

Dans une étude parisienne, sur 144 lavages cervico-vaginaux chez 43 femmes enceintes, l'ADN était détectable chez 37% d'entre elles (6). On observe une excrétion plus faible lorsque la mère reçoit de l'AZT.

(1) F. Wabwire-Mangen et al., « Placental risk factors for the vertical transmission of HIV-1 in Uganda », TuC341.

(2) V. Anderson et al., « Placental blockade of maternal-fetal HIV transmission is breached with low maternal CD4 percent and high viral load », WeB 191.

(3) R. Kilani et al., « Placental trophoblasts resist infection by HIV-1 but support replication and release of virus after provirus transfection », WeB 194.

(4) G. Burton et al., « Physical breaks in the placental trophoblastic surface; significance in vertical transmission of HIV », TuC 2587.

(5) G. John et al., « Cervicovaginal HIV-1 DNA in pregnancy », WeC 331.

(6) I. Loussert-Ajaka et al., « HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy », WeC 330.

Pour pouvoir bénéficier d'un traitement prophylactique, il faut tout d'abord que la femme connaisse son statut sérologique. Là aussi, l'accès est inégal. La grossesse est une des principales occasions pour les femmes jeunes de consulter un médecin, donc de se voir proposer un dépistage. En France, la sérologie VIH volontaire est recommandée pour toutes les femmes enceintes, mais ce n'est pas le cas dans la plupart des pays. En Grande-Bretagne, la séroprévalence est connue par des enquêtes anonymes sur papier buvard chez les nouveau-nés, mais le dépistage n'est pas systématiquement proposé. Une étude anglaise montre que seulement 15 % du total des grossesses concernant les mères séropositives sont identifiées¹⁰.

■ Bithérapie AZT + 3TC

La perspective la plus prometteuse actuellement pour diminuer davantage le risque de transmission est l'utilisation d'associations d'antirétroviraux. A ce jour, l'efficacité est totalement inconnue et il y a peu de données sur la tolérance des médicaments autres que l'AZT chez le fœtus. Un essai de tolérance avec AZT + 3TC doit débuter prochainement en France, dans le cadre des cohortes périnatales nationales.

Des données préliminaires d'une étude de phase I réalisée en Afrique du Sud par l'Onusida ont été présentées pour la première fois¹¹. Le 3TC (150 mg x 2/jour) a été donné à partir de 38 semaines chez la mère, seul ou en association avec l'AZT, et chez le nouveau-né (8 mg/kg/j) pendant une semaine. Des résultats préliminaires suggèrent une bonne tolérance. La pharmacocinétique chez la femme enceinte est superposable à celle des femmes non enceintes. Le 3TC traverse le placenta et atteint des concentrations équivalentes à celles de la mère dans le sang de cordon. La clairance du 3TC chez le nouveau-né est plus faible que chez les enfants plus

grands. Les auteurs recommandent une dose de 4 mg/kg/j chez le nouveau-né.

■ Désinfection génitale

Une vaste étude non randomisée¹², réalisée au Malawi et publiée récemment dans le *Lancet*, a étudié le taux de transmission après un badigeonnage vaginal à la chlorhexidine pendant l'accouchement. Le taux de transmission (27 %) ne diffère pas entre les femmes ayant reçu le badigeonnage et celles qui ne l'ont pas reçu. Cependant, chez les femmes dont la rupture des membranes dépasse 4 heures, le taux de transmission passe à 25 % avec badigeonnage, contre 39 %. Par ailleurs, les infections bactériennes néonatales et maternelles étaient considérablement abaissées dans le groupe badigeonné. Ces résultats sont particulièrement intéressants. Ils suggèrent d'une part que l'augmentation de la transmission du VIH observée avec la rupture des membranes est en rapport avec des infections bactériennes, et d'autre part que la prévention de l'infection bactérienne peut diminuer le risque de transmission du VIH.

■ Allaitement

On sait depuis longtemps que le VIH peut être transmis par l'allaitement, mais ce risque n'a jamais été quantifié jusqu'à présent. En effet, les cohortes européennes et américaines comportent peu d'enfants allaités, alors que les cohortes africaines comportent peu d'enfants nourris au biberon. Celle de Soweto¹³ (voir aussi p. 44) permet une comparaison, car un tiers des enfants reçoivent un allaitement artificiel. Même si l'effectif est modeste (163 enfants en tout), le taux de transmission est significativement plus faible (18 % contre 46 % en cas d'allaitement maternel).

■ Facteurs obstétricaux

Il paraît établi que la transmission mère-

enfant est exceptionnelle pendant la première moitié de la grossesse, et survient surtout dans les dernières semaines et au moment de la naissance. On peut donc envisager des moyens de prévention ciblés sur la période périnatale. De nombreuses études ont cherché à évaluer l'impact des conditions du travail et de l'accouchement. Le mode d'accouchement est l'objet d'une controverse déjà ancienne, qui persiste à Vancouver, puisque certaines études observent un taux de transmission plus bas en cas de césarienne, alors que d'autres n'observent aucune différence par rapport à la voie vaginale. Plus récemment, plusieurs groupes ont observé que la rupture prématurée des membranes est associée à un taux de transmission plus élevé, sans que l'on sache s'il existe un lien de causalité.

L'étude de la cohorte périnatale française¹⁴ porte sur un effectif important, soit 1630 enfants nés avant 1994, c'est-à-dire avant l'introduction de l'AZT. Le taux de transmission (moyenne = 19 %) est augmenté en cas d'infection cervico-vaginale ou de MST pendant la grossesse (RR: 1,5; IC: 1,1-2,0), amniocentèse ou autre geste invasif pendant la grossesse (RR: 1,9; IC: 1,3-2,7), rupture prématurée des membranes (RR: 1,4; IC: 1,1-1,8), accouchement prématuré (RR: 1,4; IC: 1,1-1,9) ou liquide amniotique sanglant (RR: 3,5; IC: 2,3-5,3). A l'inverse, il n'y a aucune différence selon le mode de déclenchement du travail, de la durée du travail, de l'épisiotomie, ni du mode d'accouchement (voie basse spontanée, forceps, césarienne en cours de travail ou césarienne programmée).

Dans l'étude collaborative suisse¹⁵, 368 enfants dont le statut était déterminé ont été étudiés. En cas de césarienne programmée à membranes intactes, le taux de transmission était de 7/90 (7,8 %), contre 56/274 (20,4 %) dans les autres cas (OR: 0,35; IC: 0,14-0,89; p < 0,05). Les résultats prélimi-

1. Y. Bryson, « Perinatal transmission: associated factors and therapeutic approaches », Tu 07.

2. Simonds et al., « Declining mother-to-child HIV transmission following perinatal zidovudine recommendations, United States », TuC 440.

3. R. W. Steketee et al., « Perinatal HIV transmission risk and the effect of pregnancy or infant zidovudine use in a multicenter study, 1994-1995 », TuC 441.

4. A. Melvin et al., « An observational study of vertical transmission when the mother but not the infant received oral zidovudine », TuB 2128.

5. D. Forbes et al., « Outcome of infants born to HIV seropositive mothers in British Columbia, Canada », TuC 2574.

6. A. J. Japour et al., « ZDV resistance (ZDVR) mutations in ZDV exposed mother infant pairs: preliminary findings from the women and infants transmission study (WITS) », TuC 2606.

7. K. Schwebke et al., « Disposition of zidovudine

in two obese pregnant women with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection », MoB 1325.

8. P. Thomas et al., « Patterns of zidovudine (ZDV) use in pregnant HIV-infected women in New York City (NYC) », WeC 3588.

9. S. Orloff, « Perinatal zidovudine use after perinatal ZDV recommendations in the United States », WeC 3584.

S. Taylor et al., « Racial/ethnic and socioeconomic factors related to increases in ACTG 076 knowledge due to patient education », WeC 3591.

A. Shakarishvili et al., « Lack of timely prenatal care among young women infected with HIV: implications for prevention of perinatal HIV transmission in the United States », WeC 3585.

10. A. E. Ades et al., « Obstetric and paediatric surveillance in the United Kingdom », MoC 1562.

11. M. A. Johnson et al., « The pharmacokinetics of 3TC administered to HIV-1 infected women

(pre-partum, during labour and post-partum) and their offspring », TuC 445.

12. T. Taha et al., « The effect of birth canal disinfection on HIV perinatal transmission and post-partum outcomes », ThC 410.

13. G. Gray et al., « The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV-1 in Soweto, South Africa », ThC 415.

14. L. Mandelbrot et al., « Obstetrical factors and mother-to-child transmission of HIV-1: the french perinatal cohorts », TuC 2603.

15. C. Kind et al., « Effects of zidovudine prophylaxis and elective caesarean section on vertical HIV transmission », TuC 442.

16. A. Schaefer et al., « Caesarean section before the onset of labour reduces the risk of HIV infection for the newborn », WeC 3597.

17. J. A. McIntyre et al., « Maternal and obstetrical factors in mother-to-child transmission of HIV in Soweto, South Africa », TuC 342. (Suite en page 85)

On se doutait depuis des années que le risque de transmission augmentait avec la charge virale, mais les progrès techniques n'ont permis que récemment de le démontrer.

naires suggèrent un effet protecteur de la césarienne, même en cas d'utilisation de l'AZT. Les Suisses ont observé une transmission plus élevée en cas d'accouchement après 40 semaines (OR: 2,2; IC: 1,1-3,7; $p < 0,05$), ce qui n'avait jamais été rapporté auparavant. Les résultats d'un service d'obstétrique de Berlin montrent également un taux de transmission plus bas en cas de césarienne programmée, en l'absence de traitement par AZT, soit 3/63 (5%), contre 3/8 (37,5%) en cas de césarienne en cours de travail et 14/76 (18%) en cas d'accouchement par voie vaginale¹⁶.

Les auteurs de l'étude menée à Soweto (voir ci-dessus) ont également étudié l'impact des facteurs obstétricaux¹⁷. Il n'y avait aucune différence en fonction de la durée de rupture des membranes, ni de la durée du travail. Le taux de transmission était plus faible en cas de césarienne avant l'entrée en travail qu'en cas d'accouchement par voie vaginale, mais la différence n'était pas significative (RR: 0,37; IC: 0,06-2,32).

La cohorte américaine PACTS¹⁸ a étudié l'impact des facteurs obstétricaux chez 269 couples mère-enfant, en tenant compte de l'utilisation de l'AZT. Il n'y avait aucune différence selon le mode d'accouchement. En revanche, la rupture des membranes ≥ 4 heures était associée à un risque doublé de transmission (RR: 2,16, 95%; IC: 1,12-4,17).

Une équipe québécoise¹⁹ a étudié les facteurs obstétricaux chez 97 femmes, dont 16 seulement ont reçu de l'AZT. Le taux de transmission global (25,7%) ne différait pas en cas de césarienne, de MST, de chorio-amnionite, de déclenchement artificiel du travail ou d'accouchement prématuré. La durée de rupture des membranes n'intervenait pas de façon significative. Alors que la durée du travail n'était pas liée à la transmission, la phase d'expulsion était plus longue pour 18 enfants infectés que pour 31 enfants non infectés (66,5 mn vs 16,7 mn), même en contrôlant avec l'utilisation de l'AZT.

Dans l'étude du Pediatric AIDS Clinical Trials Group²⁰, parmi 179 couples mère-enfant, aucun des facteurs obstétricaux étudiés n'était lié au taux de transmission, y compris le mode d'accouchement.

Les différences entre les pratiques obstétricales d'un pays à l'autre peuvent être à l'origine des discordances entre les études concernant l'impact du mode d'accouche-

ment sur la transmission. Un essai randomisé pourrait trancher le débat. L'essai proposé par une équipe européenne²¹ consiste à proposer à toutes les femmes qui n'ont pas d'indication classique de césarienne un tirage au sort entre un accouchement *a priori* par voie basse et une césarienne programmée à la 39^e semaine. L'essai doit déterminer l'impact de la césarienne sur la transmission, ainsi que le taux de complications liées à l'intervention chez les femmes VIH+. Pour détecter une diminution de 12% à 6% du taux de transmission, le nombre d'inclusions nécessaire serait de 1 500. Dans la phase pilote, 250 femmes ont été incluses, essentiellement en Italie et en France. La poursuite de l'essai dépendra du rythme d'inclusions au plan international et du nombre de sujets nécessaire, compte tenu de l'évolution du taux de transmission.

■ Charge virale

On se doutait depuis des années que le risque de transmission augmentait avec la charge virale, mais les progrès techniques n'ont permis que récemment de le démontrer, ce qui est fait par plusieurs études de cohorte, dont l'ACTG 076 et Sérogest en France.

Dans la cohorte américaine MITS²², sur 138 femmes ayant une détermination (par RT-PCR Roche) au troisième trimestre (dont six recevaient de l'AZT), le taux de transmission était nul lorsque l'ARN était $< 1 000$ copies par ml, de 13,5% entre 1 000 et 10 000 copies, et de 33,3% au-dessus de 10 000 copies. Cette relation était indépendante de la durée de rupture des membranes et du taux de lymphocytes CD4+.

Des études précédentes ont suggéré qu'une seule souche virale est transmise et qu'il ne s'agit pas forcément de la souche prédominante chez la mère. Une recherche²³ a étudié un enfant à l'âge de 18 mois, qui a subi une forme rapidement évolutive de l'infection. La mère présente deux génotypes prédominants. Le génotype proviral (ADN) de l'enfant correspond à une des deux souches maternelles, alors que le génotype de son ARN plasmatique diffère aussi bien de celui de l'ADN que de ceux de la mère. Cela indique que l'enfant a été infecté par une souche, mais que celle-ci diverge lors de la réplique. Une étude prospective depuis la période néonatale serait plus informative.

Une étude préliminaire²⁴ compare des lavages cervico-vaginaux chez deux mères transmettrices et deux non transmettrices. La charge virale cellulaire paraît plus élevée chez les transmettrices et, surtout, il y aurait un plus grand nombre de souches divergentes, déterminées par la mobilité des hétéroduplexes. Les auteurs suggèrent que la présence d'un plus grand nombre de variants augmente la probabilité qu'un variant transmissible soit présent.

Une étude réalisée à Bangkok, où le sous-type E est prédominant, porte sur 281 couples mère-enfant, avec un taux de transmission de 24%²⁵. L'ARN plasmatique a été quantifié par la technique NASBA. Dans une analyse multivariée tenant compte du sous-type, du taux de CD4, du mode d'accouchement, de la prématurité et de l'ARN viral, les variables associées à la transmission sont la prématurité (RR = 4) et une charge virale $> 8 000$ copies/ml (RR = 3).

Dans une étude de cas témoins de New York²⁶, l'ARN plasmatique a été quantifié (par NASBA) chez 51 mères transmettrices et 54 non transmettrices. Un tiers de ces femmes ont un ARN en dessous de la limite de détection de 2 000 copies/ml; leur taux de transmission est de 22%. Un quart ont un ARN viral $> 32 000$ copies/ml; leur taux de transmission est de 65%. L'ARN plasmatique permet d'identifier, parmi les femmes asymptomatiques, avec des CD4 $> 500/\text{mm}^3$, celles qui présentent un haut risque de transmission.

■ Les anticorps anti-p24

Le dosage des anticorps (AC) anti-p24 est un marqueur pronostique qui a été abandonné pour le suivi des sujets infectés, et qui est peu étudié dans la transmission mère-enfant.

Une étude de la Pediatric AIDS Foundation²⁷ sur 189 couples mère-enfant utilisant un test Elisa modifié fait état d'une transmission moindre lorsque le taux d'AC anti-p24 est élevé. Le taux de transmission, selon que l'AC anti-p24 est très élevé, élevé ou bas, est de 0/35 (0%), 3/51 (5,9%) et 16/103 (15,5%), respectivement. Cette étude suggère que l'AC anti-p24 pourrait être un facteur pronostique de la transmission, mais on ne sait pas s'il ajoute des informations par rapport au taux de lymphocytes CD4+ et à la charge virale.

■ Le déficit en vitamine A

Une équipe travaillant au Malawi a mis en évidence un taux de transmission mère-enfant plus élevé en cas de déficit en vitamine A.

Des résultats concordants²⁸ sont observés pour la première fois dans un pays industria-

lisé (les Etats-Unis), où la carence vitaminique est plus rare. Chez les femmes ayant un déficit sévère, le taux de transmission est plus élevé, même en ajustant sur le taux de CD4. Toutefois, on ne sait pas si la carence est un facteur de risque en soi, ou bien un marqueur d'un problème nutritionnel, métabolique ou immunologique. Des essais de supplémentation en vitamine A sont en cours en Afrique.

■ Séroconversion

En cas de séroconversion maternelle pendant la grossesse, la charge virale étant particulièrement élevée, il est à craindre que le risque de transmission soit plus fort qu'en cas d'infection préexistante. Il n'existe pas de large cohorte permettant d'étudier cette question. Deux études ont été présentées à Vancouver, avec des résultats divergents. A Atlanta, parmi dix femmes ayant subi une séroconversion pendant leur grossesse, dont trois ont été traitées par AZT, le taux de transmission était de 4/10 (40 %). Ce taux paraît plus élevé que celui des femmes qui étaient déjà séropositives en début de grossesse, soit 15 à 18 % dans ce centre. Les auteurs émettent l'hypothèse que la séroconversion tardive dans la grossesse est à plus haut risque²⁹.

A Bangkok, de 1992 à 1994, des sérologies VIH ont été proposées systématiquement au premier trimestre et répétées à la fin du troisième trimestre, mettant en évidence 18 cas de séroconversion pendant la grossesse³⁰. Le taux de transmission dans ce groupe était de 3/18 (16,7 %), contre 65/263 (24,7 %) en cas de séropositivité existant dès le premier trimestre. Le taux médian de lymphocytes CD4+ à l'accouchement ne différait pas entre les deux groupes. Fait particulièrement intéressant, la charge virale médiane à l'accouchement (technique NASBA) était équivalente dans les deux groupes (5500 vs 4500 copies ARN/ml).

(Suite de la page 83)

18. R. W. Steketee et al., «Perinatal HIV transmission risk and the effect of pregnancy or infant zidovudine use in a multicenter study, 1994-1995», TuC 441.
19. N. Lapointe et al., «Mother to child HIV transmission associated with duration of the second stage of labour», TuC 340.
20. A. J. Melvin et al., «An observational study of vertical transmission when the mother but not the infant received oral zidovudine», TuB 2128.
21. B. Bazin et al., «A randomised trial to evaluate effectiveness of caesarean section in the prevention of HIV vertical transmission», TuB 2277.
22. D. Burns et al., «HIV-RNA levels during pregnancy and vertical transmission of HIV-1», TuC 345.
23. R. B. Van Dyke et al., «Comparison of V3 loop sequences of maternal and infant-derived HIV

Des données suggèrent que l'intérêt de répéter les sérologies antitoxoplasmiques pendant la grossesse est incertain et que la prophylaxie systématique de la toxoplasmose chez la femme enceinte n'est pas justifiée.

■ Cofacteurs

Divers agents infectieux pourraient intervenir dans la transmission mère-enfant du VIH, soit en favorisant son passage, soit parce qu'il existe des causes communes à la co-transmission, soit en influençant le cours de la maladie chez l'enfant.

Une étude menée à la maternité Port-Royal de Paris³¹ suggère qu'il existe une relation entre la transmission du VIH et du CMV. Parmi 144 enfants de mères VIH+ ayant des IgG anti-CMV, 110 étaient VIH+/CMV-, 17 VIH-/CMV+, 9 VIH-/CMV- et 8 VIH+/CMV+. C'est-à-dire que presque la moitié des enfants infectés par le VIH avaient une coinfection CMV congénitale. Il existe une relation statistiquement significative entre la transmission des deux virus. D'autre part, la progression clinique paraît plus rapide chez les enfants VIH+ coinfectés par le CMV que chez les autres.

Une étude brésilienne³² a comparé le taux d'infection congénitale à CMV entre 136 enfants de mères VIH+ et 186 de mères VIH-négatives, toutes ayant des anticorps anti-CMV. La transmission du CMV ne diffère pas : 2,8 % chez les enfants de mères VIH+ et 2,7 % chez les enfants de mères VIH-négatives. Toutefois, le taux de transmission du VIH et la relation entre la transmission des deux virus ne sont pas étudiés.

Dans une étude américaine³³, l'évolution clinique de 47 enfants VIH+ a été étudiée en fonction de leur statut CMV. La progression était plus fréquente chez les 21 enfants CMV+ que chez les enfants CMV négatifs.

strains», WeB 192.

24. R. Panther et al., «Perinatal HIV-1 transmission and HIV-1 envelope gene variation in cervicovaginal secretions», WeB 193.
25. N. Shaffer et al., «High viral load predicts perinatal HIV-1 subtype E transmission, Bangkok, Thailand», TuC 343.
26. D. Thea et al., «The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1», TuC 344.
27. J. Povolotsky et al., «Anti HIV-1 p24 antibody reactivity as a predictor of maternal-infant HIV-1 transmission», TuC 2591.
28. B. Greenberg et al., «Serum vitamin A and perinatal transmission of HIV among a cohort of HIV-infected women in the United States», TuC 2592.
29. S. R. Nesheim et al., «Perinatal HIV transmission among women with primary infection during pregnancy», TuC 2600.
30. A. Roongpisuthipong et al., «Perinatal HIV-1 transmission among women seroconverting during pregnancy, Bangkok, Thailand», TuC 2583.
31. G. Firtion et al., «Mother-to-child transmission of HIV and CMV, and consequences in children», TuC 2576.
32. M. Mussi-Pinhata et al., «Lack of impact of HIV infection in pregnant women on congenital cytomegalovirus infection rate», WeB 195.
33. A. Kovacs et al., «Rapid progression of HIV disease and increased CNS disease in infants with early CMV infection altered immunity», ThB 941.
34. V. Lefevre-Elbert et al., «Toxoplasmosis serological reactivation and parasitemia in a cohort of HIV positive pregnant women», WeB 3228.
35. S. Villano et al., «Hepatitis C infection and concurrent drug use is associated with increased vertical transmission of HIV», TuC 2589.

Transmission hétérosexuelle et réseaux d'échange, Benoît Ferry, page 6.

1. M. Hubert et al., « Sexual behaviour and HIV/AIDS in Europe: comparisons of national surveys », TuD 470.
2. J. Cleland, B. Ferry (Eds), « Sexual behaviour and AIDS in the developing world », Taylor and Francis, Londres, 1995.
3. C. R. Kitchener, C. Thompson, « Trends in sexual behaviour and safer sex perception in Europe, USA, Africa and Asia relating to sexual health, AIDS and contraception », TuD 2710.
4. L. O. Dare, J. Cleland, « Reliability and validity of survey data on sexual behaviour: preliminary results of field test », Health Transition Review, 1994, supplément Vol 4, p. 93-110.
5. C. Enel et al., « The evaluation of surveys of sexual behaviour: a study of couples in rural senegal », Health Transition Review, 1994, supplément Vol 4, p. 111-124.
6. De Boer et al., « Reliability of self-reported sexual behavior in HIV concordant and discordant heterosexual couples in northern Thailand », ThD 362.
7. E. Lagarde et al., « Change in knowledge and attitudes towards AIDS in sexual behavior in a rural area of Senegal », MoD 1787.
8. A. Jeannin et al., « General population in Switzerland: improvements in condom use without major changes in sexual activity », MoD 1703.
9. J. Collins et al., « Five-year trends in HIV behaviors among youth », TuD 471.
10. M. Morris et al., « Heterogeneity in behavior, partnerships and networks », WeC 450.
11. M. Morris et al., « Concurrent partnership and HIV transmission in Uganda », TuD 473.
12. R. Ssengonzi et al., « Socio-economic status and sexual networks in a high prevalence population in rural Uganda », PubD 1292.
13. C. Watts, R. May, « The influence of concurrent partnerships on the dynamics of HIV/AIDS », Mathematical Biosciences, 1992, vol. 108, p. 89-104.
14. A. Buvé et al., « Variations in HIV prevalence between urban areas in sub-saharan Africa: do we understand them? », AIDS, 1995, vol. 9, suppl. A, p. S103-S109.
15. F. Plummer et al., « The importance of the core groups in the epidemiology and control of HIV-1 infection », AIDS, 1991, vol. 5, suppl. 1, p. S169-S176.
16. J. Koopman et al., « Core groups cause primary infection to dominate HIV transmission even when more than 90 % of virus excreted during later stage of infection », MoC 570.
17. B. Westover et al., « Sexual involvement with older men: HIV-related risk factors for adolescent women », Tu 2432.
18. N. Brouard, « Aspects démographiques et conséquences de l'épidémie de sida en Afrique » in J. Vallin (ed.), « Populations africaines et sida », Ed. La Découverte-CEPED, Paris, 1994.
19. D. W. Cameron et al., « Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men », Lancet, 1989, vol. 333, p. 403-407.
20. F. Plummer et al., « Co-factors in female-to-male transmission of HIV », J. Infect. Dis., 1991, vol. 163, p. 233-239.
21. M. Laga et al., « Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study », AIDS, 1993, vol. 7, p. 95-102.
22. H. Grosskurth et al., « Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial », Lancet, 1995, vol. 346, p. 530-536.
23. R. J. Hayes et al., « The cofactor effect of genital ulcers on the per-exposure risk of HIV transmission in sub-saharan Africa », J. Trop. Med. Hyg., 1995, vol. 98, p. 1-8.
24. J. Wasserheit, « Heterogeneity of heterosexual transmission: the role of other STDs », WeC 453.
25. A. Dufour et al., « The impact of different STD treatment schedules on HIV infection in sub-saharan Africa », ThC 4750.
26. J. Bongaarts et al., « The relationship between male circumcision and HIV infection in african populations », AIDS, 1989, vol. 3, p. 373-377.
27. S. Moses et al., « Geographical patterns of male circumcision practices in Africa: association with HIV seroprevalence », International Journal of Epidemiology, 1990, vol. 19, n° 3, p. 693-697.
28. I. De Vincenzi, T. Mertens, « Male circumcision: a role in HIV prevention? », AIDS, 1994, vol. 8, p. 153-160.
29. S. Moses et al., « The association between lack of male circumcision and risk for HIV infection: a review of the epidemiological data », Sex. Trans. Dis., 1994, vol. 21, p. 201-210.
30. S. Moses et al., « Association between lack of male circumcision and risk for HIV infection: review of epidemiological evidence », WeC 452.

Microbicides et prévention locale : une affaire d'hommes aussi, Marie Ahouanto, page 10.

1. C. Elias, « Female-controlled methods to prevent sexual transmission of HIV », Tu 08.
2. E. Gollub, « The women's safer sex hierarchy: initial responses to counselling on women's methods of STD/HIV prevention at an STD clinic », MoD 582. Voir aussi le Journal du sida, mai 1996, n° 85.
3. C. Coggins, « A study of women's preferences regarding the formulation of over-the-counter vaginal spermicides », ThuC 322.
4. D. Malamud, « Microbicidal activity of C31G against N. Gonorrhoeae under conditions that mimic the in vivo situation », WeA 510.
5. Zena Stein, « Chemical and physical barriers against sexually transmitted diseases including HIV », Eighth annual meeting of the National cooperative vaccine development groups for AIDS, 11-15 février 1996, Bethesda, Etats-Unis.
6. M. Bergeron, « Microbicidal gel to prevent the sexual transmission of HIV », WeA 512.
7. Voir aussi FA1-166, HIV infection in Women Conference, Washington, 22-24 février 1995.
8. R. Borrin Barer, « The effect of Gramicidine microbicide and spermicide against HIV and herpes infections », WeA 513.
9. J. Van de Wijgert et al., « Use of intravaginal preparations, presence of lactobacillus in the vagina and risk for HIV in zimbabwean women », MoC 223.
10. M. Gross, « Relevance and feasibility of clinical trials of topical virucides designed for rectal administration among US gay men », ThC 320.
11. L. Van Damme, « Acceptability and feasibility of a clinical trial to access the efficacy of microbicide containing vaginal gel to prevent HIV infection among female sex workers in Abidjan », ThC 321.
12. B. Richardson, « Safety of nonoxynol-9 vaginal gel in sex workers in Kenya », ThC 323.
13. H. Ward, « Phase one study of the safety and tolerability of nonoxynol-9: histological evidence of an inflammatory response », ThC 324.
14. C. Morrison, « Long term use and acceptability of the female condom among couples at high-risk of HIV in Zambia », ThC 430.
15. K. Dithan et al., « Acceptability of the female condom in Uganda. Major obstacles encountered », PubC 1219.
16. C. Niang et al., « Acceptability of female condom in Senegal », PubC 1220.
17. J. Timyan, « Test marketing of the female condom at a subsidised price in five developing countries », ThC 431.
18. M. Rosenberg, « Acceptability of a new polyurethane male condom », ThC 434.
19. P. Stratton, « Nonoxynol-9 lubricated latex condoms may increase release of natural rubber latex protein », ThC 433.
20. S. Ruggao, « Frequency of condom use and breakage and slippage an commercial sex in Northern Thailand », ThC 432.

Nouvelles approches en soins infirmiers, Antoinette Gimenez-Lambert, page 36.

1. P. Corell et al., « Degree of comfort in providing care to patients with HIV disease: a preliminary study of vietnamese nurses », MoB 552.
2. Takano et al., « A study on knowledge and awareness of nurses for PWA health care in the community », ThC 4581.
3. J. Lau, S. Lee, « Attitudes and training of health care workers on AIDS in Hong Kong », MoD 130.
4. R. Imperial, « A rapid assessment of health care workers' capability in meeting care needs of HIV/AIDS patients: the case of the Philippine General Hospital », WeD 3629.
5. W. Araujo et al., « Knowledge and attitudes regarding HIV infection among auxillary nurses working at IMIP's Hospital », MoB 193.
6. D. Albert et al., « Mino-Waakaa'igun: a need assessment regarding supportive housing for aboriginal people living with HIV/AIDS », MoD 1912.
7. P. Corell et al., op. cit.
8. J. Lau, S. Lee, op. cit.
9. R. Roque et al., « A multidisciplinary education and training program for primary health care providers. Paramedical program for hospitals, schools, community health centers and lying-inns », PubD 1458.
10. R. Imperial, op. cit.
11. O. Irinoye, « Female undergraduates' perception of self role in the sexual encounter and control of STD and AIDS », TuD 2748.
12. A. Chuaprapaisilp, C. Parsons, « A family based care project in Thailand: advances in an HIV treatment and prevention program », WeD 612.
13. F. Bakanuki, Srn Nfila, « Home-based care, a viable option for the care of AIDS and other terminally ill patients in Botswana », WeB 3141.
14. E. Brennan et al., « Delivering home care nursing services to multi-diagnosed street-involved people: a pilot project in Vancouver's Downtown Eastside », ThC 4641.
15. C. Thompson et al., « Compassionate approach to illicit drug use within an acute care HIV unit », ThD 5106.
16. E. Takagai et al., « Impact of Aids on Haemophiliacs in Carea, Japan: (2) characteristics the cause of distress and impairment on the lives of haemophiliacs with HIV/AIDS », WeD 3878.
17. P. Godfred, « Impact of HIV/AIDS on older people. Study conducted in San Pa Hong District of Thailand », MoD 132.
18. P. A. Selwyn et al., « Long-term care for people with HIV/AIDS in a dedicated skilled nursing facility », MoB 1162.
19. C. Portillo et al., « Home care for people living with AIDS: a nursing care perspective », MoB 1166.
20. I. Goldstone et al., « A profile of health care and informal support services received by persons with HIV & AIDS in Vancouver & British Columbia », MoB 551.
21. C. Bugler et al., « Modalities and consequences of palliative care in hospitalized patients with advanced aids. Pluridisciplinary study: nursing & psychosocial aspects », WeB 3145.
22. F. Doyle et al., « Perinatal AIDS clinical trials integrating research into primary care; "The Miami experience" », MoC 1598.
23. R. Sherer et al., « Recruitment and retention of women and minorities in HIV clinical research at Cook County Hospital, Chicago, 1994-95 », TuB 173.
24. K. Mooney et al., « Improved data quality as a result of a research nurse designed quality assurance program in an urban setting », WeB 3161.
25. G. Veldhorst et al., « Who is serving whom: the challenge of continuity and customer service », MoB 191.
26. M. Wilkinson et al., « Continuity of nursing care in an HIV outpatient clinic », MoB 194.
27. J. Gormley et al., « Can continuity of care be maintained when women with HIV are incarcerated? », TuD 2762.
28. Collège des médecins du Québec, ordre des infirmières et infirmiers du Québec, « Avis du groupe de travail conjoint sur la transformation du réseau », Montréal, CMO, OIQ, 1996.
29. G. Urbshott et al., « The interdisciplinary care model: a requirement for exceptional AIDS palliative care », WeD 3688.
30. C. Dawson et al., « Effect of race and insurance on outcomes for hospitalized PCP patients », ThD 4970.
31. K. Nokes et al., « Development of an HIV educational needs assessment tool », WeD 3796.
32. J. Zeh et al., « Clinical training for health care professionals and AIDS service providers: a multidisciplinary program in comprehensive management of patients with HIV and AIDS », WeD 3635.
33. M. Boland et al., « Long term follow-up of care providers who completed the FXB-ITP », WeD 3634.
34. M. J. Paquin et al., « Drug users - from lack of knowledge to positive intervention: a training program for hospital nurses », WeD 254.
35. A. Wyness et al., « Outcomes of an undergraduate HIV/AIDS nursing elective: insightful learning to promote quality care », MoB 196.
36. B. Savage et al., « Developing a programme of education leading to specialist practice qualification bachelor of arts (HONS) HIV and AIDS nursing », ThC 4801.
37. G. Getty et al., « Les orientations futures en soins infirmiers », actes de la conférence, disponibles fin 1996, CANAC/ACIS, 9 Huntley Street, Toronto, M4Y 2K8. Fax: 1 416 962 5147.

* Les intitulés et numérotations des références renvoient aux abstracts publiés dans les deux volumes de la conférence. Ceux-ci sont consultables en version papier ou informatique au Crips, 192 rue Lecourbe, 75015 Paris - Tél.: 01 53 68 88 88

DANA RUDELIC-FERNANDEZ
BENOÎT FERRY
ANNE SOUYRIS
MARIE AHOUANTO
ERICA GOLLUB
MARIE-ANGE SCHILTZ
PHILIPPE ADAM
MICHAEL BOCHOW
CATHERINE DESCHAMPS
SERGE HEFEZ
ANNE SERRE
CLAUDE VEIL
MICHEL ROTILY
PATRICK STOESSEL
FRANÇOISE WEIL-HALPERN
VINCENT PACHABÉZIAN
PIERRE POLOMENI
JANINE PIERRET
JEAN-BAPTISTE BRUNET
CLAUDE RAYNAUT
MATHIEU VERBOLD
ERIC CHEVALLIER
ALAN WHITESIDE
ANTOINE LION
YVES SOUTEYRAND
DOMINIQUE SALMON-CÉRON
LAURENT FINKIELSTEJN
HÉLÈNE POLLARD
HENRI AGUT
YVES RIVIÈRE
BRIGITTE AUTRAN
FABIENNE HADIDA
GILLES PIALOUX
CHRISTINE JACOMET
PIERRE POLOMENI
ROLAND LANDMAN
CAROLINE SEMAILLE
CHRISTOPHE PIKETTY
SOPHIE MATHERON
ISABELLE HEARD
CHRISTIAN COURPOTIN
CATHERINE DOLFFUS
LAURENT MANDELBROT

Vancouver NUMÉRO SPÉCIAL
XII^e conférence internationale sur le sida • 7-12 juillet 1996
AUTOMNE 1996 100 pages

"ONE WORLD ONE HOPE"

?

RÉDUCTION DES RISQUES
DÉPISTAGE À DOMICILE
BISEXUALITÉ
PRÉVENTION CIBLÉE
VULNÉRABILITÉ
PRISON
COMPLIANCE
TRANSMISSION MÈRE-ENFANT
VACCIN
MICROBICIDES
MULTITHÉRAPIES
CHARGE VIRALE
PRIMO-INFECTION
RÉSISTANCES ET MUTATIONS
CHEMOKINES

anRS Journal du sida TRANSCRIPTASE

Comité éditorial :

Marie Ahouanto (Arcat-sida/le Journal du sida)
Gilles Pialoux (Pistes/Transcriptase)
Benoît Ferry (Ceped/Orstom)
Hélène Pollard (ANRS)
Yves Souteyrand (ANRS)
Philippe Périn (Pistes/Transcriptase)
Jean-François Chambon (Arcat-sida/le Journal du sida)
Laurent de Villepin (Arcat-sida/le Journal du sida)
Antonio Ugidos (Crips/Pistes)

Secrétariat de rédaction : Martin Colo • **Conception graphique et édition :** Dauphine Développement, 50 rue de Paradis, 75010 Paris
Impression : Le Révérend, ZA de la Tassinerie, BP 303, 50700 Valognes

ANRS Information

Bulletin trimestriel édité par l'Agence nationale de recherches sur le sida

66 bis, avenue Jean-Moulin
75014 Paris

Directeur de la publication
Jean-Paul Lévy

Rédacteur en chef
Hélène Pollard

Dépôt légal à parution
ISSN 1158-2901

N° Hors-série/automne 1996

le Journal du sida

Mensuel édité par Arcat-sida et le Civis

13, boulevard de Rochechouart
75009 Paris

Directeur de la publication
Frédéric Edelmann

Rédacteur en chef
Laurent de Villepin

FORMULAIRE D'ABONNEMENT : P. 78

Commission paritaire : 70976
Dépôt légal à parution : ISSN 1153-0863

n°89/90 • septembre-octobre 1996

Transcriptase

Mensuel édité par Pistes

192, rue Lecourbe
75015 Paris

Directeur de la publication
Didier Jayle

Rédacteur en chef
Gilles Pialoux

FORMULAIRE D'ABONNEMENT : P. 72

Commission paritaire : 73472
Dépôt légal à parution : ISSN 1166-5300

n° 49/octobre 1996