

Ipergay en débat : Avis de l'association Warning

10 SEPTEMBRE 2012

Le Comité Associatif d'Ipergay a été sollicité par l'ANRS pour donner son avis suite à la décision de la FDA d'autoriser la mise sur le marché du Truvada en prévention du VIH. Membre du Comité Associatif, Warning a rendu ses conclusions que voici.

« Et pourtant elle tourne. »

L'ANRS a demandé avant l'été l'avis des différents comités impliqués dans l'étude Ipergay suite à l'évolution de la situation américaine. Le 18 juillet, après l'autorisation de mise sur le marché américain du Truvada en prévention, le Comité Associatif a demandé au comité scientifique « *d'engager une démarche pédagogique visant à expliquer quels sont les autres schémas d'essais envisageables, leur faisabilité et leurs limites, pour évaluer l'efficacité d'une PrEP orale intermittente chez les gays.* » Le comité scientifique a communiqué le 17 août sa réflexion sur les schémas alternatifs pour conclure en faveur de la continuation de l'essai en l'état :

« Il nous semble donc au total que le schéma de l'essai ANRS Ipergay, randomisé en double-aveugle contre placebo reste la meilleure façon d'évaluer de façon rigoureuse une PrEP intermittente, et les données récentes des essais publiés ne font que renforcer la nécessité d'études complémentaires chez les HSH, en favorisant l'évaluation d'une stratégie qui devraient être associée à une meilleure observance du traitement que celle d'une PrEP à prendre en continu. »

Cette position nous a surpris par certains points d'argumentaire. Nous ne reviendrons pas dans les détails, car nous sommes des militants bénévoles dont la disponibilité est limitée. Disons le tout de suite, l'argumentation ne nous a pas convaincus. Nous sommes inquiets de l'avenir de l'essai quand nous constatons les polémiques, le niveau des arguments utilisés par certains en off ou publiquement pour dénigrer le débat qui a eu lieu aux Etats-Unis et justifier l'intérêt du placebo. Nous sommes inquiets quand nous entendons certains s'attendre à ce que l'ANRS laisse Ipergay s'effiloche et ne pas dépasser le stade d'étude pilote, situation qui n'est pas en état d'être contrebalancée par la piètre qualité de la promotion faite autour de l'essai auprès des gays et par les polémiques mal gérées qui surgissent

régulièrement dans la presse et la communauté. A Warning, nous avons été dès l'origine contre un bras placebo, ce qui ne nous a pas empêchés de soutenir l'essai dans l'état actuel. Cette décision avait été prise à l'époque en fonction du contexte et des arguments développés par les initiateurs de la recherche. Cette fois-ci, il nous semble qu'il n'est pas possible de rejouer les mêmes arguments, d'où notre étonnement.

L'avis du comité scientifique ne nous semble donc pas prendre suffisamment en compte les éléments de contextes nationaux et internationaux pour que l'essai puisse continuer et aboutir dans de bonnes conditions.

Nous remarquons tout d'abord que le comité scientifique insiste dans son avis sur le fait que l'efficacité de la PrEP reste un postulat à démontrer définitivement (point 2 de son argumentaire). Pourtant ce n'est pas l'avis de tous. Ainsi, l'avis de la FDA, qui dispose elle aussi d'un comité d'experts, se prononce en faveur de la mise sur le marché du Truvada. Il faut citer aussi la publication quelques jours avant la conférence de l'IAS, de l'avis de l'OMS de recommandations d'usage de PrEP dans des projets de démonstration, un texte dépassionné : « Clinical trials of daily oral PrEP for uninfected individuals have shown evidence of effectiveness »¹. De son côté, le Conseil National du Sida s'est clairement exprimé sur la réduction significative du risque de contamination grâce à la PrEP². Avis qui sera lui aussi utilisé par ceux qui critiqueront Ipergay pour la non évolution de son schéma de recherche. Le groupe Yéni d'experts français recommande que la PrEP puisse être prescrite aux hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et qui souhaitent recourir à cette stratégie compte tenu de conduites présentant un risque élevé d'acquisition du VIH.

Au-delà des divergences d'appréciations, nous pensons donc qu'il n'est pas éthique de dire que l'efficacité de la PrEP n'est pas prouvée. Cette position induit le public en erreur alors que nous savons que la PrEP en continu a été évaluée et a montré un haut niveau d'efficacité. Les différentes études disponibles ont montré que la PrEP réduisait le risque de transmission chez les homosexuels et les hétérosexuels et l'essai qui n'a pas démontré d'efficacité contenait des problèmes importants d'observance, d'où les données « discordantes » que nous avons. Il aurait été judicieux que le comité scientifique rende compte des différents avis d'experts dont ceux qui jugent qu'il y a des preuves solides d'efficacité. Par ailleurs, il serait préférable de préciser plus clairement quels sont les manques en terme

¹ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf

² http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/Synthese_avis_PrEP_V7.pdf

de preuve, sur quels points, et en quoi un schéma d'étude pourrait y répondre plus qu'un autre schéma, ce qui ne nous a pas semblé clair dans l'avis du comité.

Nous tenons à rappeler que la désinhibition des comportements n'a jamais, sauf erreur de notre part, été prouvée dans ce type d'essai, ce qui invalide l'argument au point 1 de l'avis du comité scientifique. C'est même plutôt l'inverse qui s'est produit.

Le comité scientifique rappelle dans son argumentaire que plusieurs comités d'experts considèrent que des études supplémentaires sont nécessaires, par exemple en France et au Royaume-Uni (position BHIVA/BASHH³). Ces prises de positions sont faites au moment même où dans chacun des deux pays il y a enjeu de recherche du fait d'une étude PrEP en projet (essai Proud) ou en cours (Ipergay). Par ailleurs, le comité scientifique évoque un éditorial du NEJM pour souligner cette nécessité d'études supplémentaires « afin de permettre une meilleure compréhension de l'efficacité et de la tolérance des PrEP et de s'assurer que la PrEP n'encourage pas à une réduction de l'utilisation du préservatif ». La question de la tolérance au produit ne semble pas pour nous, impliquer nécessairement un bras placebo, comme nous l'avons déjà dit. Et l'étude sur le changement du niveau de prise de risque du fait de la PrEP n'est pas mesurable avec un bras placebo qui construit une situation artificielle non adaptée. Ces arguments vont donc à l'encontre de la position du comité scientifique.

Cette discussion autour de l'efficacité de la PrEP (en continu) reflète toute la difficulté qu'affronte l'essai Ipergay en voulant courir deux lièvres à la fois : montrer l'efficacité de la PrEP et montrer l'efficacité de la PrEP intermittente. A notre avis le premier point est déjà suffisamment démontré, même si des études complémentaires pourraient affiner les résultats sur certains points. Pour nous l'objet prioritaire d'Ipergay est de montrer l'intérêt de la prise intermittente et si possible le plus en phase avec la vie réelle des gays en France. Ce travail sur l'efficacité de la PrEP peut tout à fait être poursuivi, et c'est le cas, dans des études ou projets de démonstration, enclenchés à l'étranger.

Un changement de contexte

Quelques éléments à prendre désormais en compte.

- *La décision de la FDA de mettre sur le marché une PrEP basée sur la Truvada fragilise la pertinence d'Ipergay dont la question placebo* : Les médias ont largement évoqué la mise sur le

³ <http://www.bhiva.org/News.aspx?NewsID=e042a816-29ad-450c-a47d-495af0fc6eb4>

marché du Truvada aux USA. Ce point va rentrer en contradiction avec la position des initiateurs d'Ipergay, pour qui la preuve définitive n'aurait pas été donnée et qu'il faut continuer l'étude avec le bras placebo. Comment convaincre des personnes d'être volontaire dans une telle situation ? De plus, en conservant Ipergay tel quel, l'ANRS continuerait à donner argument aux opposants à l'étude, d'où les polémiques récurrentes et la méfiance de membres de la communauté gaie. Ceux qui s'opposent à Ipergay ne le font pas sur le sujet de l'intermittence, mais sur l'efficacité et l'intérêt de la PrEP. Ce débat doit être dépassé et la décision de la FDA nous en donne l'occasion. A terme il y a aussi risque de rejet des nouvelles approches de prévention et une fragilisation en conséquence de l'implantation future de programmes PrEP en France.

Recommandation : Tous ces éléments et déclarations fragilisent considérablement la légitimité du bras placebo qui va être vécu par les futurs volontaires comme une absurdité dans un contexte d'information mondialisée. C'est pourquoi Warning souhaite l'abandon du bras placebo outre le fait que l'article 32 de la déclaration d'Helsinki pourrait être évoqué à son encontre. Cette situation reste donc intenable.

- *La publication des guidelines de l'OMS* : il y a lieu de mettre en place des projets de démonstration pour les HSH. L'OMS fait valoir que les preuves d'efficacité des essais réalisés ne permettent pas d'y voir clair sur la mise en place et le passage à grande échelle de programmes de PrEP en vie réelle pour les populations les plus à risque. Ipergay ne pourra répondre à ce point. Au sujet des homosexuels, HSH et transgenres, la recommandation de l'OMS est claire : « In countries where HIV transmission occurs among men and transgender women who have sex with men and additional HIV prevention choices for them are needed, daily oral PrEP (specifically the combination of tenofovir and emtricitabine) may be considered as a possible additional intervention. »

Par ailleurs, dans un document du 14 mars 2012, l'Agence européenne du médicament soulève le problème que posent les études placebo qui ne permettent pas de saisir ce qui se passe en termes de compensation du risque, indétectable dans un tel type d'essai. (source EMA/171264/2012)

Ces questions de faisabilité, mais aussi de compensation du risque, il nous faudra bien aussi les affronter à la fois pour la PrEP en continu et celle intermittente, que ce soit via un nouveau projet et par un changement rapide de schéma d'Ipergay afin de ne pas perdre de temps et de conserver une bonne pertinence. Par ailleurs l'essai Ipergay ne doit pas freiner la mise en place de projets de démonstration pour ouvrir rapidement l'accès en France à une PrEP en continu. Il n'y a pas de raison que les gays français ne puissent pas bénéficier de projets de démonstration, afin de lutter contre les nouvelles

contaminations alors même qu'ils vont être développés à l'étranger. Toutefois la mise en place d'un tel projet devrait être articulée avec l'essai en cours pour ne pas le fragiliser. Les démonstration projects ont été largement et favorablement débattus lors de la conférence de l'IAS alors même qu'en France, nous semblons rester dans une position très ou trop prudente qu'a observée Jean-Marie Le Gall (AIDES) avec pertinence dans un article récent sur Seronet .

Recommandation : La mise en place en France d'un projet de démonstration de PrEP en continu aurait l'avantage de déplacer une partie des critiques à l'égard d'Ipergay, d'ouvrir le débat sur de nouvelles questions, de permettre un accès à toute la palette de la prévention biochimique et d'étudier les problèmes auxquels ne répondra pas Ipergay. Mené conjointement à Ipergay, ce projet nous fera gagner du temps et devrait se développer en vue de modifier les recommandations françaises en terme de prévention et en association avec les médecins, les associations et la communauté.

Quelle évolution possible pour Ipergay ?

Le comité scientifique n'a pas présenté tous les schémas possibles. Ainsi il aurait été intéressant de discuter du schéma présenté dans l'essai britannique Proud qui vise à mesurer l'efficacité d'une PrEP en continu avec 5000 participants, divisés en deux bras. L'étude pilote va démarrer. Les participants au premier bras recevraient la PrEP, tandis que ceux du deuxième bras se verraient proposer de la prendre avec un décalage de 12 mois. Ainsi il serait possible d'avoir un bras de comparaison sans utiliser de bras placebo, et sans problème éthique. Il semble donc qu'il soit statistiquement possible de faire une étude de comparaison (PrEP/sans PrEP) avec un échantillon raisonnable.

Il nous a semblé que le design de cet essai mériterait d'être étudié avec attention car il pourrait donc répondre à différentes objections faites à Ipergay, mais aussi aux autres schémas alternatifs d'essai. Nous pourrions alors imaginer pour Ipergay, deux bras, l'un avec mise immédiate sous PrEP intermittente, l'autre avec prep intermittente proposée 12 mois plus tard. Les deux bras bénéficiant du même counselling en prévention combinée, d'un suivi biologique, IST et de relevé sur les pratiques comportementales. Ce type d'essai aurait l'avantage d'être plus en phase avec la vie réelle et pourrait permettre d'estimer la compensation du risque. Il permettrait aussi de constituer une cohorte permettant d'affiner les données collectées sur l'incidence par l'INVS.

Enfin, nous proposons que soit adjoint à Ipergay, un projet de démonstration de PrEP en continu sur un certain nombre de personnes de populations les plus vulnérables, afin d'offrir le plus rapidement possible l'accès à ce nouvel outil de prévention, d'observer son impact sur les nouvelles infections et étudier les questions de faisabilité, de coût efficacité et de scale-up. Ce projet aura par ailleurs l'avantage d'ouvrir un point d'accès à ceux qui sont intéressés par la PrEP mais restent réticents à celle intermittente d'Ipergay. Il ancrera les mentalités en faveur des nouvelles approches de prévention.

Par ailleurs d'un point de vue éthique, ce scénario (Ipergay prep/12mois + projet de démonstration) nous conviendrait mieux.

Recommandation : Mise en place du schéma de l'essai Proud, adapté, pour Ipergay et implantation d'un projet de démonstration en vie réelle de PrEP en continu.