



RéPI

Recherche où en sommes-nous ?

Après les grands effets d'annonce d'il y a six ans, les chercheurs sont retournés à leur paillasse : l'idée de l'éradication du virus a disparu, l'immunothérapie déçoit, la mauvaise répartition des graisses est une réalité pour beaucoup de malades. Les dernières conférences n'ont pas annoncé pas de grandes avancées, en termes de résultats intéressant directement les malades. Et pourtant, la recherche progresse.

Sur quelles pistes travaillent les chercheurs ? Quelles sont les perspectives de la recherche ? Quand serons-nous enfin guéris ?

Invités

Le 22 janvier 2003, sont venus nous éclairer sur l'état de la recherche et répondre à nos questions : Jacques Leibowitch (Hôpital Raymond Poincaré, Garches), Bruno Marchou (Hôpital Purpan, Toulouse), Jaques Reynes (sous réserve, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier).

Recherche où en sommes-nous ?

Hugues Fischer : je suis heureux de vous accueillir à cette 41ème Réunion Publique d'Information d'Act Up-Paris, une réunion qu'on a organisée sur un thème extrêmement large, qu'il sera difficile de couvrir dans sa globalité ; puisqu'on souhaite faire le point sur la question suivante : où en est la recherche sur le Sida et sur l'infection à VIH ?

Le choix de ce thème nécessite sans doute quelques explications. Comme vous le lirez dans l'éditorial du numéro spécial de Protocoles consacré à ce thème (inclus dans le dossier de cette RéPI), on a souhaité prendre un peu de recul par rapport aux diverses manifestations dont la recherche sur le sida dispose pour faire savoir où elle en est. De fait, au fur et à mesure que les années passent, les choses deviennent de plus en plus complexes ; d'abord parce qu'on a plus de connaissances, mais aussi parce que la maladie devient plus complexe à traiter. Au début, les choses étaient simples : on n'avait pas de solution, on avait vite fait le tour de la problématique. Au fil du temps, les choses deviennent de plus en plus difficile à appréhender.

À un moment on a donc été amené à se poser la question suivante : au fond, quel lien direct y a-t-il encore entre ce qui se passe au niveau où la recherche publie ses travaux et notre vie de personnes atteintes ? C'est une des motivations de cette réflexion, et j'espère que la réunion de ce soir lèvera un peu le voile sur ce genre de choses. Pour tenter de répondre à cette question, nous avons invité trois personnes, qui sont vraiment impliquées d'une part dans la recherche, d'autre part dans la clinique. Il s'agit de Jacques

Leibowitch, de l'hôpital Raimond Poincaré, à Garches ; de Jacques Reynes, de l'hôpital Gui de Chauliac, à Montpellier ; et de Bruno Marchou, de l'hôpital Purpan, à Toulouse. Ils tenteront de répondre aux questions que nous nous posons et que vous vous posez sur ces problématiques. Juste avant que l'on démarre, je voudrais vous rappeler que le dossier de la RéPI contient une pétition lancée par le groupe inter-associatif TRT-5, que, je l'espère, vous serez nombreux à signer, parce qu'elle concerne l'avenir de l'Agence Nationale de Recherche contre le Sida, pour laquelle on espère encore de nombreuses années ; mais il semblerait que les instances politiques et administratives ne soient pas nécessairement de cet avis. C'est pour cette raison que nous, malades et personnes concernées par l'infection à VIH, nous pensons que nous avons aussi notre mot à dire sur cette question-là. Pour l'instant, la pétition, telle qu'elle existe aujourd'hui, est individuelle. Il faut donc la signer individuellement, et nous la donner à la sortie. Il y a également à la sortie deux guides que vous pouvez prendre. Le premier, c'est le guide Têtu+, publié tous les ans par le magazine Têtu, et qui fait un peu le tour de la prise en charge de manière plus vulgarisante que le rapport Delfraissy, dont nous avons traité à la dernière réunion.

Est aussi disponible le compte-rendu de la dernière journée du TRT-5, journée qui était consacrée, l'année dernière, à l'échec thérapeutique.

Il ne nous reste plus qu'à entrer dans le vif du sujet, et je voudrais demander à Jacques Leibovitch d'ouvrir, en nous donnant quelques idées sur l'évolution de la recherche.

Pourquoi interrompre un traitement

Jacques Leibovitch : je vais vous parler de l'évolution de la mienne, en tout cas.

On est arrivé à un stade où on a mesuré que les traitements combinés, triples et quadruples, étaient, dans le meilleur des cas, insuffisants pour guérir qui que ce soit. Un article de Siliciano vient de sortir, qui est une théorie un peu philosophique de « pourquoi on ne pourra jamais guérir ». Il y dit qu'on ne pourra jamais guérir parce qu'il y a les cellules réservoirs, etc... , et construit toute une dissertation sur cette impossibilité.

La question ne se pose pas comme ça pour nous. Ce que l'on voit, c'est qu'on arrête les traitements parce qu'il y a de la toxicité, et surtout, la durée –ça fait déjà six ou sept ans que les gens sont traités par tri ou quadruple thérapies.

Il y a des questions de principe de précaution qui se posent : pendant combien de temps va-t-on donner des médicaments qui ne sont pas de l'aspirine ; enfin, pas des médicaments légers, à des gens qui ont en moyenne 32 ans ? Est-ce qu'on va les traiter de façon continue pendant dix ans ? On peut doré et déjà dire que pendant les cinq ans qui viennent, rien n'aura fondamentalement changé sur le fond thérapeutique. On aura peut-être de nouvelles molécules de la même classe que celles qu'on a déjà, qui seront moins toxiques, plus facile à prendre, et avec un spectre de résistance qui compensera les échecs thérapeutiques qui sont de plus en plus fréquents. Mais il n'y aura rien de vraiment nouveau. On ne peut pas faire de prédiction à plus de cinq ans, ça deviendrait un peu oraculaire d'essayer d'anticiper de ce qui va se passer au delà de ça. Mais dans ces cinq ans - c'est en tout cas comme ça que je conçois - il faut des précautions, pour pouvoir accompagner mes patients au moins jusqu'à ma retraite (dans cinq ans j'arrête, mais c'est pas pour autant que je continuerai pas après à regarder, si je suis encore par ici)

Que faut-il faire ? La même chose que ce qu'on a fait, c'est-à-dire traiter tôt et fort ? Sûrement pas : il faut traiter sûrement moins tôt, puisqu'on ne guérit pas les gens et que c'est toxique ; et il faut traiter sûrement, plus fort, parce que le pourcentage d'échecs est aujourd'hui une indication claire que la trithérapie elle est un peu juste, la quadrithérapie, c'est mieux, surtout si on réussit à avoir un contrôle virologique à un an, deux ans ou trois ans.

Voilà, pour moi, la situation. C'est un mieux incontestable. Un formidable soulagement pour les gens qui ont eu la chance d'être traités pas trop tôt et bien plutôt que trop tôt et évidemment moins bien. Trop tôt c'est aussi trop tôt par rap-

port à l'histoire des thérapeutiques disponibles. Ces gens qui font la partie avancée, si l'on peut dire, la partie pilote et vaillante du traitement de l'infection à HIV, ils n'ont toujours que 35 ou 45 ans, et ont encore beaucoup d'année devant eux. J'ai écrit dans un article (paru dans la revue Passage de novembre) : « doit mieux faire ». A l'égard de la prise en charge, on a fait vraiment beaucoup de progrès, j'ai beaucoup participé aussi à des choses qui étaient nouvelles, mais je trouve qu'on n'a pas de médaille à se donner, puisqu'on n'a pas fini. C'est un work in progress, on n'a pas terminé, on n'a guéri personne, et c'est ça le problème. Ce n'est pas parce qu'on ne guérira personne, c'est parce que les traitements qu'on a ne sont pas assez efficaces ; sinon, la récurrence à l'arrêt du traitement, que vous allez constater, ne serait pas toujours aussi réglée. Elle survient toujours dans le même délai, dans les quinze jours, plus ou moins 3, après l'arrêt. Après 1, 2, 3, 4 ou 5 ans de traitement, vous allez le voir, ça ressort comme un diable, exactement comme si on n'avait pas traité les gens. Ce qui veut dire qu'il ne s'agit pas de réservoirs – au sens où nous avons tous des réservoirs de la varicelle qui ressortira un jour comme un zona, 20 ans ou 30 ans après. Ainsi, on a des réservoirs de microbes, mais ça n'a rien à voir avec ces réservoirs-là : les réservoirs du HIV, ce sont des réservoirs incandescents, des réservoirs qui brûlent en fait en permanence, même si c'est à faible taux, indétectable sous la charge virale plasmatique à moins de 50. Le délai de rallumage est indépendant de la durée du traitement, et presque de son efficacité (même chez les gens indétectables pendant cinq ans) ; cette non proportionnalité entre la vitesse de résurgence et l'arrêt du traitement prouve qu'il y a une activité virale qui continue en dessous. À cet égard, si Siliciano a tort de faire de la philosophie dissertatoire sur l'impossibilité de guérir, ce qui est vrai, c'est qu'il y a toute une couche de cendre chaudes, brûlantes, qui ne sont pas du tout éteintes par le traitement qu'on fait pour l'instant. S'il y a des réservoirs lents, très lents, très éteints, et s'il n'y avait que ceux là, à l'arrêt du traitement, ça sortirait de façon aléatoire : quinze jours après le moins souvent, plutôt un an, deux ans, trois ans, ou cinq ans après. On serait dans une autre situation, celle dont on peut rêver, encore, qui serait la situation de la rémission virologique complète, celle qui, à l'arrêt du traitement, ne s'accompagne pas, comme vous allez le voir et comme vous le savez sûrement tous, d'une réapparition, d'une récurrence rétrovirale immédiate.

Mon travail est à cet endroit-là ; on ne l'a pas fait assez bien. On a essayé cinq médicaments plutôt que trois, on est passé de cinq à zéro, et on a perdu, le virus n'a pas bougé, parce que les médicaments qu'on a et ceux que nous aurons dans

les cinq ans qui viennent ne vont pas changer radicalement cela. Il faut donc gérer une situation qui est au mieux pas trop défavorable du côté des mieux traités.

Je dirai un mot des gens qui sont en difficulté à l'occasion de la récurrence, de ce qu'on peut faire à côté des antiviraux, puisqu'on aura pas d'antiviraux vraiment radicalement différents dans les cinq ans qui viennent. Donc les gens qui sont en difficultés virologique, ils vont le rester, durablement. C'est parce qu'on prend conscience de ça qu'il faut envisager des alternatives. Non pas des médecines alternatives, mais, à l'intérieur du savoir-penser et du savoir-faire, les possibilités qui s'ouvrent à côté des traitements antiviraux.

A propos des interruptions programmées ; vous allez voir que en fait, la récurrence est vivable, et qu'au fond le virus n'est pas immédiatement toxique, ce qu'on a toujours su, parce qu'on sait bien que le délai entre l'infection, la contamination, et le sida est en médiane de 9,8 ans. Vous savez que sans traitement aucun, l'évolution spontanée dans les années de feu, de plomb, c'était une médiane de 9,8 ans. 50% des gens infectés, 9,8 ans après, n'avaient toujours pas le sida. Il ne faut oublier que c'est un virus lent – c'est pas pour rien qu'ils l'ont appelé l'antivirus ; il est lent non pas dans sa multiplication, mais dans les effets pervers qu'il induit, ce qui veut bien dire que c'est pas lui qui le fait directement, parce que si c'était lui, tout serait proportionnel à sa quantité, ce qui est la représentation, et un peu la fable sur laquelle on a vécu depuis 96-97, où on a dit le virus nous mange des T4 toutes les secondes, il faut l'éteindre dès qu'il est à plus de 5000 ou à plus de 10000. Donc, cette idée là est sûrement fautive, car vous allez voir les exemples, mais il y en avait eu d'autres avant, on sait bien que le virus n'est pas directement toxique, et qu'il y a un temps, une marge, un amortissement, entre l'activité virale qui fait peur à voir en quantité, mais qu'en réalité le dommage qu'il crée est indirectement lié en fait, à la réaction de l'organisme à sa présence, et que ce délai, ce découplage entre toxicité du virus, enfin entre charge virale et action néfaste de lui, il y a un découplage, et c'est la réaction de l'organisme qui est, pour l'essentiel, la cause de cet événement. Et cette réaction de l'organisme est très variable d'un sujet à l'autre. Et même chez le même sujet, pas forcément de façon continue. Voilà le premier exemple que je veux vous montrer. C'est un patient qui était assez tranquille, mais il a eu une histoire familiale de telle sorte qu'à 306 CD4 en 97, il m'a demandé de le traiter. Je l'ai mis en trithérapie, et ça a très bien marché ; trois ans après, il commençait à avoir des lipodystrophies, il a dit d'accord, on arrête. Il était prof de sciences

naturelles ; il a dit on arrête, mais ça me fait peur. On a arrêté, il a eu trop peur, et on a repris tout de suite, alors que ses CD4 n'avaient pas vraiment bougé. D'ailleurs, il est même remonté un peu plus haut, 10 fois plus que ce qu'il avait trois ans auparavant. Il a repris le traitement, ça a marché à nouveau aussi bien. Et puis il a eu le temps de se faire à l'idée, et il m'a demandé d'arrêter de nouveau. Maintenant, ça fait deux ans qu'il est en arrêt. Avec une charge virale très haute (ça fait entre deux et trois ans qu'il est entre 10000 et 100000 copies), et des CD4 qui sont à 517, alors que quand on a commencé le traitement, il était à 306. C'est tolérable.

Ce transparent, est particulièrement rassurant et tranquille, c'est une femme que j'ai suivi pendant de nombreuses années. Ça commence en 85, on la traite en 95 avec la première trithérapie avec une antiprotéase efficace : Stalingrad. Ça marche assez bien, mais pas très bien. Elle avait 70 CD4 quand on a commencé son traitement, c'est remonté sous traitement ; finalement on a contrôlé le virus, et au bout de 5 ans, la lipodystrophie s'était installée, elle avait plus de 500 CD4, et on a dit on arrête, et on verra. Aujourd'hui, on rentre dans la troisième année de son arrêt, avec une charge virale qui est montée au dessus de 100000 et est maintenant entre 10000 et 100000, et des CD4 qui évidemment ont baissé par rapport à ce qu'elle avait au maximum, mais pas trop, ce qui fait que c'est tout à fait vivable. Et voilà donc bientôt trois ans que cette dame vit sans ses médicaments. Son fils, qui a été contaminé, malheureusement, est aussi en arrêt de traitement depuis bientôt 2 ans (il est probablement l'un des premiers enfants). En fait, on a arrêté parce qu'elle avait un cancer de la thyroïde, qui n'avait rien avoir, je pense, avec le HIV, mais à l'occasion de ce cancer de la thyroïde, on a fait une pause. La pause dure depuis bientôt trois ans, dans une situation où la récurrence est tranquille.

Avec ce transparent, c'est peut-être la première trithérapie et la première interruption de l'histoire. Ce patient a été traité en novembre 94 par une première trithérapie, après qu'il ait eu un traitement AZT - interféron entre 90 et 94. En novembre 94 je lui mets une première trithérapie à trois nucléosides analogues, c'est extraordinaire sur le virus et pendant 15 mois, je crois qu'il est guéri. Et je lui dis Monsieur, vous êtes guéri. Arrêtons le traitement. J'avais fait les calculs, c'était avant que Lavilo fasse les siens, et on les avait fait – c'était exactement les mêmes - mais pour lui. On a donc arrêté en décembre 1995, et quand je suis parti à Washington pour annoncer les résultats de la trithérapie, il avait déjà récidivé. On a repris le traitement, au bout de trois mois, ça s'est très bien passé, et il a tenu pendant cinq ans. Puis il a

voulut arrêter. Il a pu arrêter pendant cinq mois. Ses CD4 étaient montés, alors qu'elles étaient en dessous de cent à la reprise, là elles étaient au dessus de 200-300, et il y avait une marge pour absorber l'éventuelle chute CD4. La chute CD4 n'a pas été trop violente, et il a tenu pendant 5 mois. Là, il vient de faire son troisième arrêt, et il a pas l'intention de reprendre, il m'a dit maintenant, je le fais un an. Si il croit que c'est lui qui décide... c'est pas lui, ni moi : c'est le taux de CD4. Tant qu'il sera au dessus de 200, quelle que soit sa charge virale, il pourra continuer. C'est simple ma tactique.

Malheureusement, ça ne se passe pas toujours aussi bien. Encore une fois, sur ce transparent on est dans une situation idéale, celle de gens parfaitement contrôlés par leurs traitements. Il n'y a pas de résistance. Et on est tranquilles parce qu'on peut toujours reprendre : on a toujours dans la poche arrière la tri ou la quadrithérapie de reprise, et il n'y a pas de doute sur l'efficacité. Ça marchait bien avant, il n'y aura pas de nouvelle résistance puisqu'on a tout retiré ; donc si ce n'était pas résistant avant sous traitement, ce ne sera pas résistant après sans traitement. Donc on est sûr qu'on va pouvoir lui « en mettre sur la tête », au virus ; on a toujours ça pour jouer, si je peux dire : on a toujours le joker de la reprise du traitement. Ici, ça ne s'est pas bien passé. Le patient avait 600 800 CD4 quand on a arrêté. Il commençait à être lipodystrophique et à trouver que ce n'était pas tellement agréable de se faire remarquer comme ça. Et puis ça l'a inquiété. C'est inquiétant, pour les gens, de se dire qu'ils prennent des médicaments qui les mettent dans cet état là. Or, c'est bien les médicaments qui sont en cause, il n'y a pas de discussion.

A l'arrêt de traitement, il est monté à 10 millions de copies. C'est ce qui se passe quand on a une primo-infection. Mais ça l'a abattu. Les millions il les a pas vu (je lui ai donné après), mais il avait la grande maladie, fébrile, la grippe de cheval, c'est-à-dire la primo-infection, les courbatures, la fatigue... . On ne pouvait pas continuer, ce n'était pas possible. Ce qui est remarquable malgré tout, c'est que la charge virale monte beaucoup, mais les CD4 ne descendent pas trop. Si j'avais appliqué mes critères (s'il n'avait pas été malade) je n'aurais pas repris, parce qu'il avait encore 350 CD4. Il n'y avait pas de raison, puisque les indications, c'est moins de 200-250 CD4.

Il faut qu'on pense à faire autre chose que les antiviraux, si on veut se décharger des antiviraux, qui sont toxiques (la lipodystrophie, c'est quand même pas normal). Est-ce qu'on peut faire autre chose que de reprendre l'antiviral ? Est-ce qu'on peut pas faire autre chose, est-ce qu'on peut pas neutraliser les intermédiaires qu'il y a entre le virus et sa nocivité ? On savait ça, il y a 20 ans, on l'a

su tout suite. L'interféron alpha, par exemple, est un candidat d'une cytokine endogène qui est produite par les gens d'autant plus qu'ils sont plus malades. On sait qu'au moment de la primo infection, l'interféron alpha monte. Ce n'est pas très antiviral, contrairement à son nom - sur le rétrovirus en tout cas. Par contre, ça cogne. Vous savez bien, si vous avez pris de l'interféron alpha pour l'hépatite C, dans quel état ça met les gens. Quand ça vient de l'intérieur, c'est pareil que quand ça vient de l'extérieur. Ça dépend des doses et de la vitesse à laquelle ça monte, mais ça fout les gens par terre.

Peut-on neutraliser l'interféron alpha ? Neutraliser l'interféron alpha, c'est une pensée qui me vient depuis longtemps ; d'ailleurs, j'avais fait une interview dans Têtu il y a un an ou un peu plus, où j'avais dit qu'il ne faut pas exciter le système immunitaire, qu'il faut le calmer au contraire. Il ne faut pas mettre de l'interféron alpha, il faut mettre de l'anti interféron alpha. C'est une pensée qui m'anime, que je vais essayer de développer, avec une bibliothèque qui est en train de développer des anti alpha, des anti interféron, à partir des gens qui sont immunisés contre l'interféron par Zagheri, qui produisent des clone B, à partir de quoi on peut éventuellement dériver des quantités importantes d'anti-alpha qui seront des anticorps humains, et pas des anticorps de souris bidouillés.

L'autre chose c'est que jouer uniquement sur les antiviraux, ce serait bien si on arrivait à battre complètement le virus, ou au moins si on avait la rémission virologique complète, c'est-à-dire que quand on arrête le traitement, il n'y a pas de virus qui revient pendant cinq ans. Si c'était ça, ce serait bien, même sans la guérison.

On peut toujours dire qu'il y a des réservoirs très lents, mais s'ils sont très lents à s'éliminer, ils doivent être très lents à s'allumer aussi.

Est-ce que on ne peut pas faire autre chose, compte tenu du découplage entre la toxicité et le virus ? Je pense à l'hormone de croissance, dont Melchior m'a montré les résultats. C'était un multicentrique que Sérostim a payé à grand frais, enfin, j'imagine. 3200 personnes, ça fait quand même beaucoup d'argent. Ça doit coûter entre 50 et 100 millions de dollars, un essai pareil, et je pense bien qu'ils ont l'intention d'avoir une autorisation de mise sur le marché et donc une indication. Et l'indication, c'est l'amaigrissement ; pas la lipodystrophie, mais l'amaigrissement musculaire. C'est-à-dire la perte de poids, l'indice de masse corporel, ou BMI : rapport de la taille et du poids. Quand il est à moins de 20, c'est une indication pour les autorisations nominales d'utilisation actuelles. Les résultats sont quand même sympathiques : c'est douze semaines de traitement ; les gens se

sentent beaucoup mieux, ils ont de nouveau du peps, ils prennent trois kilos de muscles en moyenne, et pas de gras. Ils perdent le ventre. Ça ne change rien à la lipoatrophie, c'est clair. De toute façon ce que j'ai constaté de mon côté, en trois ans d'arrêt, c'est la lenteur excessive, extrême, de la récupération, de la réparation spontanée de la lipoatrophie. C'est tellement lent que justement, la désirabilité de ne pas donner des traitement ou de les arrêter vient aussi de là : une fois que la lipoatrophie est installée, il faut peut-être deux trois ans pour voir quelque chose de significatif sur la réimplantation. Pour la lipohypertrophie qui va avec la lipoatrophie (l'accumulation de ventre sur le tronc et dans l'abdomen), ça change plus vite. Avec l'hormone de croissance, c'est ça qui se passe. En plus, dans le groupe à haute dose, ils ont gagné une trentaine de CD4. Ce n'est pas beaucoup, mais c'est bien pour les gens qui sont en difficulté virologique, qui n'ont pas beaucoup de T4, et chez qui on ne peut pas faire des arrêts comme j'ai fait. On ne peut pas faire courir ce risque -jamais volontairement-, et on doit dissuader absolument les gens d'arrêter sans avoir un coussin de 200 ou 300 CD4 qui peuvent amortir la chute si jamais ça baisse à toute vitesse. Ça ne baisse pas toujours, mais on ne peut pas prendre le risque : ça fait très peur de voir les gens descendre à 50 CD4, on ne peut pas faire ça. Donc, pour ceux chez qui on ne peut pas arrêter, on peut peut-être penser à ces traitement alternatifs ; c'est à dire autre chose que de l'antiviral, puisque pendant cinq ans nous n'aurons pas d'autres antiviraux.

Hugues Fischer : nous avons demandé à Jacques Reynes de nous parler de la question des traitements sur lesquels on va pouvoir compter à l'avenir.

Jacques Reynes : mon état d'esprit est d'abord d'essayer d'être original, c'est-à-dire ne pas céder aux modes. Il faut réfléchir, et très souvent, il y a des tendances, parfois bonnes, mais parfois aussi mauvaises. La difficulté est donc de réussir à discerner, parfois de résister à des tendances, ou, au contraire de les accélérer quand elles sont utiles et bénéfiques. On a toujours des leçons, parfois elles sont cuisantes, il y a des choses nouvelles, qu'on n'avait pas prévu, qui sont arrivées. Je crois qu'il faut, au fur et à mesure, essayer à la fois de rectifier et d'imaginer. Et de ne pas être toujours dans un dogmatisme thérapeutique. Il me semble que nous trois, intervenants ici présents, nous partageons cette opinion, avec des options parfois différentes.

Moi, je me suis engagé dans un certain nombre d'options, souvent dans les premiers (DDI en une

prise, en France on avait démarré sur Montpellier, on a été les premiers pratiquement à le réaliser). On a pris d'autres options aussi sur l'évaluation de l'interféron, dont parlait Jacques Leibovitch, parce qu'il y a un effet immunologique, un effet antiviral, et effectivement, je crois qu'il faut tenir compte des éléments immunologiques. Il y a une recherche à faire sur les marqueurs de l'individu, et pas simplement du virus ; et ce au delà des CD4, sur tous les éléments d'activation : on sait qu'il y a des éléments d'activation, que lorsque l'organisme est en combat, on a un certains nombre de marqueurs qui permettent de préjuger du niveau de conflit, et ça je crois que c'est aussi important de l'intégrer.

On est tous en attente de molécules, effectivement. L'idée de l'éradication est plus que lointaine, c'est un élément mal vécu, on a parfois le sentiment d'avoir été « menés » par un certain nombre d'idées. Dès le départ j'étais extrêmement dubitatif.

Effectivement, on est à la recherche de ces molécules. Et aujourd'hui, on n'est pas dans une situation simple. Pour les deux ans qui viennent, on va le voir dans ce que je vais vous présenter, on va avoir effectivement certains inhibiteurs d'entrée, et ce sera un peu l'objet de mon exposé. Je me suis centré là-dessus notamment avec le T20, puisqu'à Montpellier, on est le centre qui inclus le plus de personnes, donc on est très impliqués dans le développement des inhibiteurs d'entrée. C'est une nouvelle voix qui a ses avantages, mais aussi ses inconvénients, que je vous présenterai, avec les risques potentiels et les incertitudes.

Il y a d'autres options aussi, sur la voie de l'intégrase, quand on parle des antirétroviraux, mais c'est loin d'être simple. On est toujours sur l'idée d'une attaque du virus, et il faut arriver à trouver aussi d'autres solutions. Il y a celles qui consistent à modifier la réponse immunitaire, pour qu'effectivement il n'y ait pas de détérioration : c'est l'organisme, parfois, qui crée ses propres dommages. Et puis après il y a quelque chose d'assez formidable qui est en train de se faire (je ne sais pas si ça sera une réalité) : ça concerne l'interférence RNA. Il y a des articles qui sortent sur « éteindre l'expression d'un gène », autrement dit, on peut essayer d'éteindre la production, soit de gènes humains, soit de gènes viraux. Faire que le virus ne puisse pas s'exprimer. Ça pose un tas de problème, en particulier d'accès, éventuellement aussi d'innocuité, puisqu'on va utiliser des vecteurs. Il y a un article dans le PNLIS récent, sur les antivirus, où ils ont démontré qu'effectivement, on pouvait avoir un effet. Il y a donc manifestation de nouvelles voies en terme de traitement antiviral, mais il faut pas se faire d'illusion : l'applicabilité ne sera réelle que d'ici 2-3ans. Ceci dit je crois qu'il

faut quand même voir un peu ce qui se profile, parce que c'est toute la gestion de ce temps justement, qui est importante pour savoir, par exemple, si on peut faire un arrêt, dans quelles conditions on peut faire un arrêt, s'il faut rester sur les produits actuels coûte que coûte parce que c'est mieux que de ne rien prendre. Et aussi se préparer un peu au futur.

Je vais vous présenter une nouvelle voix, qui est celle des inhibiteurs d'entrée. Il y en a différentes catégories, on ne peut pas tout mettre dans le même panier : il y a des produits qui vont être axés sur le virus, et d'autres qui vont être axés sur la cellule qui va être infectée. Ce n'est pas du tout la même chose.

Pour reprendre le fameux cycle du virus avec une cellule humaine : le virus VIH va pénétrer dans la cellule - puisque le virus est nécessairement un parasite cellulaire : il a besoin d'une cellule pour se multiplier. Une fois qu'il est rentré, l'enzyme transcriptase inverse va jouer un rôle de copie. À la fin du cycle, on a une autre enzyme : la protéase du virus. Jusqu'à maintenant, on avait comme cible ces deux enzymes, qu'on essayait de bloquer. Actuellement, la troisième cible disponible, c'est cet épisode d'entrée du virus, qui comporte plusieurs étapes.

Pourquoi agir au niveau de l'entrée ? Parce qu'on a un certain nombre d'attentes. Comme le disait Jacques Leibovitch, manifestement, il y a un problème de puissance. On n'a pas actuellement une puissance suffisante pour bloquer complètement le virus. Ce qu'on espère, c'est qu'en agissant en plusieurs endroits, de façon complète à un endroit précis, on va avoir une puissance ajoutée. Le deuxième avantage potentiel de l'inhibiteur d'entrée, c'est que comme le mécanisme d'action est complètement différent, on ne va pas avoir de problème de résistances, par rapport aux autres classes thérapeutiques. Quelqu'un qui a un virus qui résiste à toutes les autres classes devrait normalement être complètement sensible à cette classe d'inhibiteur d'entrée. Le troisième point, qui est aussi très important, c'est que c'est une action extracellulaire, puisqu'on empêche le virus d'entrer. On n'a donc pas besoin de faire pénétrer la molécule dans la cellule.

D'abord, si ce médicament empêche l'entrée, c'est vraiment une prévention de l'infection. Il n'y a pas de nouvelle cellule infectée. Ensuite, si cette molécule ne rentre pas dans la cellule, elle ne sera pas toxique dans cette cellule, puisqu'elle reste à l'extérieur. C'est un avantage potentiel, y compris en terme d'interaction dans la cellule. On est passé de la science-fiction aux preuves de concept, et maintenant à une réalité thérapeutique. Vous voyez ce virus VIH schématisé en vert, qui approche la cellule humaine. C'est une

rencontre de différents éléments. Du côté du virus : il dispose de protéines, qui s'appellent la GP120 et la GP41. Ce virus va s'accrocher à la cellule humaine grâce à ce système, et la GP120 va rentrer en contact avec le CD4. C'est d'ailleurs pour ça que ce sont les lymphocytes T4, porteurs de ce CD4, qui vont être infectés. La GP120 va rentrer aussi en contact avec un co-récepteur. Si on veut schématiser les différentes étapes, le virus arrive au contact de la cellule T4. La GP120 est une protéine de l'enveloppe du virus, qui va s'accrocher au CD4, d'abord. Elle va se coucher sur le virus, et une fois accrochée aux CD4, elle va s'accrocher au co-récepteur CCR5, qui est le co-récepteur principal. Il y en a un autre qui est le CXCR4. Il va y avoir un changement dans la conformation de la protéine GP120, et progressivement l'arrivée d'une deuxième protéine, la GP41, qui permet au virus de pénétrer dans la cellule et d'aboutir à la dernière étape de l'entrée, qui est l'étape de fusion. Il s'agit d'une de fusion du virus et de la cellule, où le virus entre dans la cellule. Schématiquement, il y a trois étapes dans cette entrée, la liaison au CD4, la liaison au co-récepteur, et une fois que le virus est accroché à l'un et à l'autre, il rentre par l'intermédiaire de la GP41. On va pouvoir agir au niveau d'une des ces trois étapes.

Quelques mots sur ces co-récepteurs CCR5 et CXCR4 : ces molécules sont des molécules qui existent dans tout organisme, et qui ne sont pas destinées à priori au VIH. Elles sont destinées, comme leur nom l'indique, aux chimiokines, c'est à dire à des substances qui vont intervenir en particulier dans les mouvements des cellules en cas d'inflammation. Le virus VIH, en fait, peut rentrer dans la cellule, soit en utilisant le récepteur CCR5, soit en utilisant le CXCR4. A partir de ce tropisme, on distingue, schématiquement, plusieurs types de souches de virus, ceux qui utilisent le CCR5, qui sont intitulés R5 - on les trouve en particulier au moment de la primo-infection, et au moment de la phase chronique de la séropositivité. On peut trouver des virus utilisant le CXCR4, qui sont appelés X4 ; ces souches se trouvent chez la moitié des personnes qui sont à un stade avancé de la maladie. Ces souches sont particulières, parce qu'en laboratoire, elles sont capables d'induire des syncytias, c'est à dire un agglomérat de cellules. On sait que ces souches X4 sont à priori plus pathogènes que les souches R5. Il y a des souches qui peuvent utiliser les deux co-récepteurs ; et on peut vraisemblablement héberger des souches R5 et X4. On peut isoler la souche R5, mais il y a peut-être un peu de X4 cachée quelque part. Il y a différentes chimiokines, qui vont avoir comme ligand le CCR5.

Ce qui est important, peut-être, c'est qu'il y a des

anomalies génétiques qu'on retrouve sur ce CCR5, et ça a permis de comprendre. En particulier dans le cas de malformation génétique de délétion dite bêta-32 sur ce CCR5, on se rend compte que les personnes qui ont une délétion homozygote ne peuvent pas être infectées par des souches R5. Ça touche 1% de la population. Et il y a à peu près 15% de la population qui est hétérozygote en bêta-32, et donc qui a une petite anomalie au niveau de ces CCR5. On s'est intéressé, à Montpellier, avec Pierre Corbeau, à ce co-récepteur en particulier, parce qu'on sait que tous les organismes humains ont à peu près la même quantité de CD4 à la surface du lymphocyte. Ce n'est donc pas ce qui joue sur le degré d'infection. Par contre, on s'est aperçu que la quantité de CCR5 est variable d'un individu à l'autre, dans un facteur de 1 à 3 ou 4. On a regardé et on s'est aperçu, chez des personnes asymptomatiques avec plus de 200 CD4, que la charge virale spontanée sans traitement était très liée à la quantité de CCR5 à la surface de la cellule. Et c'est logique : plus il y a de co-récepteurs, plus le virus rentre facilement. Alors, une idée, évidemment, c'est de diminuer cette densité. Et c'est d'autant plus important qu'il y a une relation exponentielle. Autrement dit, en diminuant par trois ou cinq la quantité de CCR5, vous diminuez de façon beaucoup plus importante la quantité produite de virus. On vient également de démontrer des éléments de signalisation intracellulaire. Dans cet ordre d'idée, on constate que les personnes qui ne progressent pas, qui ont une quantité satisfaisante de CD4, qui ont une charge virale peu élevée, ont peu de CCR5 à la surface. C'est manifestement un élément qui intervient dans la réponse, dans le risque de progression.

Parmi les molécules disponibles ou en développement sur le blocage du CCR5, il y en a un certain nombre qui seront très difficiles à développer, parce qu'elles sont injectables, qu'elles vont être très coûteuses à produire. Dans les produits plus simples, parce qu'administrables par voie orale, il y a deux molécules développées par les laboratoires Schering, qui sont connues sous le nom de Schering C et Schering B. Ce schelling C, dont le nom de code est 321-125, est un bloqueur du CCR5. En laboratoire, ce produit est actif, et aussi dans un modèle de souris. Concernant les sensibilités des souches, il n'y a qu'une souche, d'origine russe, qui résiste. Toutes les autres ont des niveaux de sensibilité satisfaisants. Ce produit est très simple, en terme de prise : c'est si petit que quand on l'a évalué, certaines personnes pensaient que c'était un placebo. La biodisponibilité est bonne, 50% à 60%, ce qui veut dire que ça passe bien par voie digestive, ça rentre bien et ça dure assez longtemps dans l'organisme.

Ce qui a été d'emblée un élément potentiellement limitant, c'est qu'on s'est aperçu chez les volontaires qu'il y avait une augmentation cardiaque d'un intervalle de l'électrocardiogramme, à fortes doses. En discussion avec le laboratoire, on a donc décidé se mettre bien en dessous des doses qui déterminent ces problèmes potentiellement, et de voir si, à ces faibles doses, il y avait quand même une activité. C'est ainsi qu'a été réalisée la première évaluation, qui s'est faite sur trois sites : d'abord à Montpellier, puis chez les américains (bob Gallo et David Our), pour un petit nombre de personnes. C'est un traitement qui a été évalué sur une courte durée, avec beaucoup de précautions dans l'escalade de dose, et une surveillance électrocardiographique très particulière. Les personnes étaient porteuses d'un boîtier relié par télé-métrie (par onde) au cas où il se passait quoi que ce soit (ça s'est déroulé dans une clinique de Montpellier, centre de pharmacologie).

Heureusement, il n'y a rien eu de problématique. Il y avait de nombreux garde-fous, et dès qu'on constatait une petite augmentation, on arrêtait évidemment l'évaluation. On a les résultats pour les deux premières doses, on est en train de terminer les dernières évaluations pour la troisième, dont on aura les résultats en juillet. Il y a un effet dose très significatif : en moyenne, on n'a plus d'un log de réduction après dix jours de traitement, ce qui rentre dans des lignes de traitement assez corrects, alors que ce sont de très faibles posologies. Sur les données patient par patient, groupées en fonction du niveau de réduction, on voit qu'un tiers des patients avait plus de 1,5 log, même à 10 jours, ce qui est un résultat très comparable aux meilleurs antirétroviraux disponibles. Grâce à cette étude, on donc peut démontrer que cette option du blocage du CCR5 est réalisable. On attend les résultats de la troisième dose, s'en suivra une discussion sur les interactions potentielles avec les autres antiviraux, pour déterminer si cette molécule est viable en terme d'essai thérapeutique, et éventuellement pour une disponibilité beaucoup plus large avec une autorisation de mise sur le marché. Pour l'instant, on en est aux phases encore très précoces. Parallèlement, Schering souhaite développer le Schering B, le deuxième produit ; une petite molécule aussi, qui agit à des concentrations dix fois plus faibles, ce qui veut dire que c'est encore plus puissant. On a réalisé la phase I, c'est à dire l'évaluation chez le volontaire, là aussi dans de très bonnes conditions. Actuellement on débute dans un certain nombre de centres en Europe cette évaluation, et si vous êtes intéressés, je peux vous donner les coordonnées pour avoir de l'information et rentrer dans ce type d'étude. Il faut savoir que pour cette première évaluation du Schering B, les personnes ne

doivent pas être sous traitement (qu'elles n'aient jamais eu de traitement ou qu'elles soient en arrêt thérapeutique), avec des CD4 supérieurs à 200 et un certain nombre de critères relativement contraignants, puisque c'est une étude d'évaluation initiale. Le dédommagement est significatif.

Il faut être exhaustif dans les interrogations concernant ce type de produit. En jouant sur les co-récepteurs, on n'attaque pas le virus ; on bloque un co-récepteur humain, qui normalement sert à quelque chose. Ce que l'on sait, c'est que l'absence de CCR5 est sans conséquence pathologique, ce qui est rassurant. Par contre, pour les évaluations de blocage de CXCR4, je serai beaucoup plus réservé, parce que ça risque d'avoir un impact physiologique non négligeable. Le deuxième élément dont il faut tenir compte, c'est qu'on bloque un récepteur, mais il se peut que le virus s'adapte et s'attaque à l'autre récepteur. C'est une préoccupation majeure, et on suit ces problèmes pour s'assurer que cette émergence de X4 ne se produit pas. Le troisième élément, c'est la question de la résistance. En laboratoire, on a pu mettre en évidence des risques d'échappement dans des conditions un petit peu particulières, qui laissent supposer que si on fait des associations, on n'aura pas ce type de problèmes. Il faut ensuite imaginer un monitoring différent des modalités habituelles, et positionner ce type de médicaments dans de nouvelles stratégies.

Si on reprend l'étape de fusion, c'est-à-dire de pénétration du virus, on a cette protéine, la GP41, qui traverse la membrane de la cellule et change de conformation. C'est là qu'agit le T20. Cette molécule fait partie d'une famille de peptides et va bloquer la fusion par un système de mimétisme par rapport à la molécule GP41. On reproduit une partie de la séquence de la molécule GP41, et ce faisant, on va, avec le T20, faire un système de « quille » qui empêche la poursuite des modifications de conformation du virus, et donc la dernière étape de fusion. Roche le produit avec difficulté, et le crie bien fort. C'est quelque chose de difficile à fabriquer, parce que c'est une séquence, et donc un montage très particulier. Virologiquement parlant, ce produit est actif sur toutes les souches, même si elles sont résistantes aux ARV classiques. Mais il faut savoir qu'en laboratoire on a mis en évidence très précocement des mutations de résistance ; on ne va pas échapper à ce problème. Sur les premières études, on a démontré que le produit était efficace, et dose-dépendant en terme d'efficacité. A la dose qu'on utilise habituellement en ce moment, la puissance intrinsèque est à un peu plus d'un log, c'est à dire une capacité de diviser par dix la charge virale.

Je passerai vite sur la présentation de Toro 1 et Toro 2. Ce sont des essais qui ont été menés l'un

en Amérique du nord et du sud, l'autre en Europe et Australie, et qui cherchaient à préciser le bénéfice de l'ajout du T20 en traitement optimisé chez des personnes en échec thérapeutique. Il y avait une randomisation : 2/3 des patients recevaient d'emblée le T20 et le traitement optimisé, 1/3 recevait le traitement sur le génotype et le phénotype. Il était prévu, en terme éthique, pour les personnes qui étaient dans le bras qui ne recevait pas de T20, de pouvoir recevoir du T20 au bout d'un certain nombre de semaines, si la réponse virologique n'était pas suffisante. Il y a une différence très significative d'efficacité : le fait d'avoir du T20 permet de gagner 0,8 log.

La question, c'est celle des personnes qui pourraient bénéficier du T20. La réponse au T20 n'est pas fonction de la charge virale ou du niveau de CD4. Une question en discussion, en revanche, c'est la réponse au T20 en fonction du profil de résistance. (diapo).

La réduction de la charge virale en log, c'est la diminution du fait du traitement. Le score de sensibilité génotypique donne le nombre de molécules qui normalement restent actives. Ce qui veut dire que les personnes qui étaient dans le groupe 0 étaient des personnes pour qui c'était « carton plein », malheureusement, c'est à dire qui avaient des mutations pour toutes les molécules. On n'avait plus aucune option thérapeutique. Les personnes qui n'avaient pas de T20 n'ont, logiquement, eu aucune réponse au changement de traitement ; avec le T20, il y a 0,8 log de réduction. On retrouve cette différence avec les personnes qui avaient encore une ou deux, trois voire quatre molécules encore efficaces. Par contre, quand il y avait beaucoup d'options possibles, on trouve moins de différence, et c'est normal, puisque les autres molécules marchaient bien. C'est important : ça laisse supposer que le T20 n'amènera pas, dans ces situations, beaucoup plus de puissance. On retrouve à peu près les mêmes données pour le score phénotypique, non plus seulement sur la détermination des mutations, mais sur la sensibilité en laboratoire en fonction des concentrations. Quand on compare le bénéfice en T4 selon l'administration de T20, les personnes qui n'en avaient pas eu ont un gain de 38 CD4 sur 24 semaines, celles qui ont eu du T20 ont eu un gain de 65 : une différence très significative.

Les personnes qui avaient eu du Kaletra avant ont eu une réduction de la charge virale nettement moins bonne, parce qu'en général quand on est résistant au Kaletra, c'est qu'il y a beaucoup de mutations sur la protéase, et qu'on a très peu d'options sur les protéases. Pour celles qui n'en avaient pas eu la réponse a été très bonne, mais on trouve là aussi des différences dans les deux groupes : le fait d'avoir du T20 permet une

meilleure réponse.

Je vous présente là l'observation de Daniel, qui est un de mes patients. Il était suivi dans une autre ville, et m'a été adressé dans une situation difficile, en mai 2001. Sa situation était problématique en terme de profil de résistance, puisqu'il avait une insertion 69, théoriquement tous les nucléosidiques étaient grillés, les non-nucléosidiques n'étaient pas efficaces, et il avait déjà six mutations sur la protéase. On a débuté un traitement avec du T20 qui s'est bien passé. Concernant la réduction de la charge virale, en une semaine, on est passé de 85900 copies à 2150 ; c'est ensuite resté très stable, et ça m'a un peu étonné : il est indétectable à plus d'un an et demi, bientôt deux ans de traitement. La rançon majeure de ce type de traitement, ce sont les réactions locales sur le lieu d'injection. Il y a un souvenir cutané et sous-cutané manifeste, qui est variable selon les personnes. Ensuite, on peut discuter sur les modalités actuelles, parce que c'est un sujet sensible sur le T20. Il y a un mécanisme d'action original, une puissance manifeste, pas d'effets indésirables généraux identifiés, pas d'interaction médicamenteuses connues. Les éléments limitants, c'est que Roche a d'énormes difficultés pour produire, ça va être très cher, il y a une contrainte majeure d'administration (deux injections par jours), le temps de préparation est très long (quinze à vingt minutes pour dissoudre la poudre), et il y a des réactions locales. Et puis pour un certain nombre de personnes suivies, il y a une acquisition de résistance possible. Ce sont des patients qui ont été suivis dans le service, avec un génotypage réalisé par Vincent Calbesse à la Pitié ; et sur les 18 premiers patients traités, 7 ont échappé, avec des mutations de résistance qui montrent qu'on est confronté à ce problème.

Roche et Triméris ont une deuxième molécule, qui vraisemblablement est plus intéressante, c'est le T12-49. C'est un produit qui a à peu près le même profil, qui a été annoncé comme efficace sur beaucoup d'isolats résistants au T20 (ça demande à être confirmé dans la réalité), et qui a un avantage majeur, c'est de n'avoir qu'une seule injection par jour. En terme d'efficacité, sur les études de dose on arrive à pratiquement 2 logs de réduction à 14 jours, donc une puissance intrinsèque qui est bonne. Ce qui est assez agaçant, c'est que malgré nos demandes, pour l'instant, on n'a pas de T12-49 en Europe, y compris en évaluation. Le produit a été développé initialement aux USA, et c'est Triméris qui est en première ligne. Il y a des implications boursières (on a les effets d'annonce pour la bourse), et en même temps on essaie de programmer les choses pour que ça se passe bien par rapport au T20. Là, il y a une action à avoir, il faut essayer d'arriver à avoir ce médicament.

Pour les inhibiteurs d'entrée, il y aura des situations d'échappement qu'il faudra bien repérer ; il faudra monitorer de façon différente. On a déjà des données disponibles pour dire qu'en associant des produits, on va être synergique. Ce sera beaucoup plus puissant que les résultats isolés d'un produit. Ce qui n'est pas encore bien cerné, c'est qu'on va avoir ces produits, qui vont agir de façon complètement différente – ils ne rentrent pas dans la cellule- et on ne sait pas dans quelle mesure on va limiter tous les ennuis qu'on a en ce moment avec les autres antirétroviraux. Il y aura peut-être d'autres effets. Mais je crois que c'est une voie importante à ouvrir.

Questions

Médéric Pouyé : j'ai question et une remarque. Vous avez des contacts réguliers avec Roche sur le T20 ; nous avons eu aussi, à Act Up, peut-être moins sur la durée, mais tout aussi « proches » de temps en temps, puisque nous avons fait quelques actions pour essayer d'obtenir un accès élargi à cette molécule. Nous nous sommes heurtés à un mur.

Vous parlez des actions à entreprendre sur le T12-49, et des spéculations faites sur cette molécule ; je pense que c'est complètement lié, puisque les deux ont été annoncées presque en même temps. Le T12-49 devant avoir des résultats meilleurs, je pense qu'on n'a pas réussi à avoir plus de T20 parce qu'il y a cette spéculation sur le T12-49. J'aimerais avoir votre avis la dessus : vous évoquez une difficulté de production sur le T20 que vous n'évoquez pas sur le T12-49. Je suppose que le T12-49 est aussi difficile de production que le T20.

Jacques Reynes : oui, les problèmes seront sans doute les mêmes. Mais la mise en place du T20 va servir, en terme industriel, sur le T12-49 : il y aura un transfert de technologie presque immédiat. En plus, sur le T12-49, il y a en ce moment un travail de galénique pour savoir si on ne peut pas trouver des options de forme retard.

Moi, ce que je pense, c'est qu'il y a deux étapes. À mon avis, il y a une urgence du T20 pour certaines personnes. On ne peut pas se permettre d'attendre deux ans la disponibilité large du T12-49.

Le deuxième élément, c'est qu'il faut un développement rapide du T12-49, pour qu'il puisse y avoir un développement de ce produit en première ligne, et non pas en sauvetage du T20 quand le T20 ne marche plus.

Pour le moment, vous le savez comme moi, ce n'est pas une situation agréable en terme de disponibilité. Je suis au courant, puisque je suis le coordonnateur du T20 pour l'instant en France sur l'essai 305, qui est un essai particulier, d'évalua-

tion de tolérance, et qui est le seul moyen pour l'instant en France d'obtenir du T20. Entre Octobre et Mars, il y a officiellement 121 traitements, en sachant que Roche France se bat pour essayer d'avoir un peu plus de traitements disponibles. Alors j'ai fait un effort, et Roche France a fait un effort d'équité sur la distribution du produit sur le territoire, ce qui suppose d'ouvrir des centres pour parfois deux patients, ce qui n'est pas simple. Il faut comprendre aussi qu'une certaine expérience d'utilisation est nécessaire. Et surtout, la question des indications de ce traitement est délicate. La tendance serait de dire qu'on va le réserver à des personnes qui ont encore une ou deux molécules pour pouvoir faire une trithérapie. Dans l'idéal oui ; c'est vrai que c'est désagréable d'utiliser une molécule avec un montage dont on sait pertinemment qu'on risque d'avoir un échappement. Mais de l'autre côté, il y a un bénéfice pour un certain nombre de patients. C'est une situation très délicate à la fois de choix individuel de patients ou de médecins, et ce contexte de disponibilité limitée. Sur la période de mars à la fin de l'année, pour l'instant, il y a un trou. Le 305 est un essai international, avec toute la lourdeur administrative. Mon assistante administrative et le CCPPRB craquent, parce qu'en permanence on leur envoie des amendements pour ouvrir des centres, etc... C'est un élément de formalité de l'essai qui n'est pas tenable très longtemps, et il nous faut rentrer dans une structure un peu différente. Il y a discussion actuellement au niveau de l'agence pour une ATU de cohorte. C'est une situation qui n'est pas simple du tout. Je ne trouve pas ça raisonnable de continuer au delà de mars sur un essai 305 qui de toute façon, internationalement parlant, va s'arrêter. On ne pourra pas avoir, à mon sens, 300 traitements de mars à décembre. Et 300, c'est vraiment très limité par rapport aux besoins potentiels. Je crois que là-dessus il y a une motivation d'action immédiate.

Il y en a une autre ensuite, qui est beaucoup plus délicate en terme associatif : c'est la discussion de la faisabilité des études sur le T12-49 dans un certain nombre de pays. La France jusqu'à maintenant, en terme de recherche clinique, s'est bien débrouillée. Pour ce qui me concerne, je me suis manifesté à titre individuel et à titre collectif, pour essayer d'avoir ce produit dans des études, qu'on puisse en avoir, en particulier pour des personnes qui sont actuellement en échec de T20. C'est un souhait fort ; si on a de nouvelles molécules, on essaiera de faire des montages avec ce nouveau médicament. Voilà la situation telle que je la connais. On a eu à souffrir les uns et les autres d'un manque de communication, de clarté, et de fausses informations, dans le passé, qui sont très désagréables. Actuellement, les choses sont un

peu plus claires, mais elles ne le sont pas complètement sur la période qui va venir ensuite. C'est assez gênant.

Il faut savoir aussi que le T20 ce n'est pas non plus la panacée. Il y a des gens qui forcent un peu les choses, et ce n'est pas forcément un bénéfice. Il faut savoir qu'il s'agit de deux injections par jour, des réactions locales, des contraintes... si le bénéfice est nul, ce n'est pas jouable. Par contre, ce qu'on peut faire aussi, ce sont des évaluations à 3 et 6 mois : si à 3 mois ou à 6 mois il ne se passe rien, on peut considérer que ce n'est pas la peine de s'obstiner.

Charles Roncier : qu'en est-il de l'observance chez les patients que vous avez pu suivre ? Et d'autre part, est-ce qu'on peut préparer le produit à l'avance, puisque vous dites que c'est une préparation longue ?

Jacques Reynes : on peut préparer pour la journée, il y a moins de contraintes maintenant en terme de température. Concernant l'observance, ça se passe de façon très positive. Il y a une contrainte très lourde, mais il y a un biais manifeste : les premières personnes traitées sont des personnes qui ont été extrêmement demandeuses. La crainte que j'ai, c'est qu'après, il faudra vraiment établir un contrat, parce que le traitement est très lourd. Il y a deux injections, parfois ce sont les amis qui font les injections, et ça se passe bien, mais c'est une vraie contrainte. Par ailleurs, une personne a arrêté à l'été, parce qu'esthétiquement, c'était pas tenable, qu'elle ne pouvait plus aller sur la plage, et elle a préféré arrêter.

Une personne dans la salle : est-ce que vous pouvez savoir un peu à l'avance pour qui ça peut être bénéfique ? Vous parlez de log et réduction de charge virale, mais est-ce qu'il y a des CD4 qui remontent, ou est-ce que ça reste pareil ?

Jacques Reynes : sur une étude que j'ai montré, il y a un bénéfice en T4. Par contre, ce qui n'a pas été détaillé, c'est le bénéfice clinique, qui n'apparaît pas de façon aussi nette. Les personnes qui reçoivent du T20, dans l'immense majorité des cas, ont un changement de traitement. Il est difficile de faire la part du bénéfice lié au T20 ou aux autres molécules. On a eu des personnes vraiment transformées.

Il y a les cas de figure où plus rien ne marche. Dans ces cas là, on est pratiquement en monothérapie, et on ne va pas avoir un résultat de charge virale vraiment très important ; souvent ça ne dure pas très longtemps. C'est là qu'on peut se poser la question de savoir si vraiment ça vaut le coup.

Jacques Leibovitch : cette course qui concerne les gens en chair et en os qui sont en vraie difficulté ne doit pas obscurcir le fond : ils ne sont quand même pas la majorité, et pour les suivants, qui peuvent avoir un jour ces nouvelles drogues, tout l'intérêt, leur intérêt absolu, c'est qu'ils l'aient avec deux ou trois drogues dans une conjonction de trois nouvelles. La course à une drogue, c'est vital pour les gens qui sont au bout du rouleau. Il y a quand même beaucoup de gens qui ont des charges virales fortes, pas de T20, pas beaucoup de CD4 (moins de 200), et qui vont très bien, ou assez bien. Il y a donc une chose à pondérer : l'antiviral magique et unique, d'abord, il n'existe pas. Ensuite, il faudrait en avoir deux ou trois nouveaux en même temps. Donc il y a l'effort pharmaceutique qui est massif sur les antiviraux ; de façon boursière, il n'y a pas de discussion ; de façon financière, les investissements que cela demande sont tellement considérables que ça ne va pas s'arrêter : c'est une énorme machine. Malgré tout, courir un à un le dernier antiviral seul, alors qu'il me fait un log ou 1,5 log, ce n'est pas très intéressant.

Il y a une faute dans la pensée depuis 95. Pourquoi la trithérapie a-t-elle eu un tel succès ? Parce que c'était une trithérapie neuve. On en mettait trois nouveaux, et les charges virales tombaient par terre. On aurait le même résultat si on faisait trois inhibiteurs d'entrée. Ce qui est remarquable, c'est que pour des raisons qui m'échappent, et qui sont sûrement financières et d'élaboration stratégique, de toute façon on ne les a pas en même temps. Vous n'avez jamais vu Schering faire un essai avec Roche. Ce n'est pas demain la veille qu'ils vont se parler... bien qu'ils se parlent tous les jours. Donc c'est seulement quand on aura les AMM pour chacun qu'on pourra refaire ce que l'on fait maintenant depuis un certain nombre d'années, qui est qu'on mélange les drogues, et qu'on fait des essais, hors ANRS, des essais pilotes. Finalement, peu à peu, on finit par trouver des trucs qu'on n'avait pas prévu au début dans les loges des états majors industriels.

Toute la discussion est là : Il faut courir après le T20 ? Oui, si on vient de se taper un truc très dur, et qu'on se dit je vais mourir. Mais si on est dans un état relativement stable, c'est à dire que les gens continuent à vivre – et c'est là où je trouve qu'il faut se pencher sur les solutions non-antivirales- et bien dans ces cas-là, je ne crois pas qu'il faille se précipiter pour faire un log de moins pendant douze semaines.

Il ne faut pas se tromper, parce que la menace virale est difficile à prédire, elle n'est pas liée directement à son effet poisonnant. C'est vrai que statistiquement, quand on a beaucoup de virus, c'est

rare que cinq ans après on n'ait pas été malade. Mais cinq ans, ce n'est pas six mois, ce n'est pas un an, ce n'est pas deux ans. Il y a une pondération vraiment intelligente à faire : ces antiviraux, on ne peut pas les avoir – le T20, on n'en parle depuis 98. La façon dont ça descend en 14 jours avec le 12-49, comme nous l'a montré Jacques Reynes, c'est exactement ce qui nous a fait sauter sur le T20 quand on l'a vu : c'était de la nouveauté. On est 2003, ça fait cinq ans. Donc quand je dis que les prévisions, je les fait à cinq ans, je sais de quoi je parle. Puisqu'on ne les aura pas, ces ARV, ou puisqu'on les aura dans le désordre, un à un, c'est à dire exactement ce qu'il ne faut absolument pas avoir. Les gens en difficulté virologique ne sont pas forcément en difficulté clinique ; il y a un découplage entre les deux. La course à l'ARV c'est une absolue nécessité, car sans les antiviraux, nous ne serions rien, vous voyez ce que je veux dire. Il n'y a pas de discussion sur l'intérêt des ARV ; ce n'est pas moi qui vais le discuter, moi qui ait organisé la première trithérapie efficace avec mesure de la charge virale en direct. Il n'y a pas d'ambiguïté pour moi.

Mais on ne va pas si mal, même si on a des virus résistants. S'ils sont résistants, peut-être qu'ils sont moins méchants, même à 200000. Ce n'est pas parce qu'ils moulinent à haute dose qu'ils sont pathogènes au sens où ils déclenchent la réaction inflammatoire. C'est plutôt le virus sauvage qui est méchant. D'ailleurs, quand on a arrêté le traitement, qu'est-ce qui revient, au bout d'un mois, trois mois, six mois ? C'est le virus sauvage. Et en effet, c'est là où la charge virale baisse. Mais tant qu'on a des virus résistants, on a des trucs parfois « miraculeux ».

Il y a une espèce de tension éternelle, dans la militance, en plus. Je me souviens très bien, quand vous avez zappé Abbott, alors qu'en fait il fallait zapper Merck. C'était le Crixivan qui était désirable à l'époque. Le Ritonavir, c'était infâment dégueulasse, c'était un poison dégoûtant, qu'il fallait avaler comme un sirop. Et vous avez dit qu'il fallait aller zapper Abbott. Non, il fallait zapper Crixivan, je ne sais pas pourquoi vous avez été gentils avec eux. La militance, ce n'est pas forcément la vérité.

Là, il y a quelque chose d'important pour faire le passage, pour durer. Sur la durée, la course à l'ARV (un seul), c'est toujours punitif. D'abord parce que si ça ne marche pas, c'est extrêmement désagréable. Si on n'était pas malade avant, on trouve qu'on a pas eu de bénéfice du tout, que c'est un coup pour rien. Les coups pour rien, quand on a fait beaucoup de choses déjà, avant, C'est pas facile à vivre : c'est quelque chose qui est terriblement anxigène.

Jacques Reynes : j'adhère tout à fait. La preuve de cela, c'est le nombre de personnes qui pourraient potentiellement bénéficier du T20 est important, mais quand on rediscute les indications avec les personnes concernées dans le cadre d'un groupe de médecins qui discutent, on se rend compte que les indications de bénéfices attendus réduisent très significativement le nombre.

Jacques Leibovitch : oui. Le rêve, c'est d'avoir les trois inhibiteurs d'entrée. Il y en a un troisième qui est dans le pipeline, il y en a toujours plein d'autres qui sont dans le pipeline. Mais Faruzzi en a montré un autre il y a un an, qui n'a pas encore de nom : ça marche à trois nanomoles, in vitro. Ça à l'air sublime. Alors, on se dit, quand il y aura les trois à la fois, l'anti CCR5, l'anti dégoupillon T20 et son suivant, et l'autre anti-CD4... Là, on va avoir une triplette d'enfer, et on va de nouveau voir les charges virales qui vont tomber.

J'ai anticipé qu'on n'allait pas les avoir. Et donc qu'il fallait aménager un espace. Et je pense que la carte de l'interruption, dans les situations où ce n'est pas trop difficile, ça concerne à peu près 50% des gens qui sont traités aujourd'hui. Ça ne concerne pas ceux qui sont en difficulté, mais tous les gens qui vont très bien, mais qui quand même ont des effets secondaires. Ça fait quand même 50% au moins des gens. Et ça fait 99,99% des gens du tiers-monde, et ceux-là peuvent bénéficier des interruptions, si on les faisait. Donc il faut penser faire ces interruptions.

Mais il ne faut pas le faire avec l'ANRS, qui ne peut pas le faire.

D'ailleurs, je ne suis pas convaincu de l'intérêt de l'ANRS aujourd'hui, et je pense aussi que si l'ANRS disparaît, vous aurez sur l'INSERM l'influence que vous aviez sur l'ANRS, vous garderez votre représentativité. Parce que c'est indispensable que vous fassiez la dialectique.

Il faut faire des essais pilotes dans tous les coins.

Philippe Formont : est-ce que vous croyez que c'est en faisant des petits essais dans son coin, qu'on va faire avancer la recherche ?

Jacques Leibovitch : oui, absolument. C'est comme ça qu'on a fait les interruptions : ce n'est pas moi, ce sont les patients qui l'ont fait. Moi j'ai couru derrière avec mon portable, c'est tout. Et j'ai essayé de structurer le truc. Comment croyez-vous qu'on avait trouvé le traitement de la pneumocystose par la lomidine ? Ce sont des médecins de New York et de San Francisco qui se sont passé le tuyau, et qui ont monté le coup. Ça s'est fait comme ça. C'est de nouveau le moment des scouts et des corsaires. Quand on ne maîtrise pas, il ne faut pas centraliser.

Hugues Fischer : je propose maintenant de donner la parole à Bruno Marchou. Qui, au contraire d'utiliser les molécules, nous propose de les arrêter. C'est à dire, comme dans le propos de Jacques Leibovitch, de se dire qu'après tout, on pourrait aussi essayer d'économiser...

Jacques Leibovitch : c'est gagner du temps. On a un antivirus, on peut peut-être jouer avec le temps avec lui. On ne peut pas le faire avec le choléra, ça c'est sûr.

Hugues Fischer : de gré ou de force pour les médecins, il faut en effet constater aussi que les malades que nous sommes ont aussi envie de faire des pauses de temps en temps. Cette idée d'interruption de traitement est une chose que la recherche étudie de plus en plus et de plus en plus sérieusement, parce qu'elle est certainement nécessaire, mais peut-être aussi intéressante.

Jacques Leibovitch : je vais vous dire une chose : c'est une carte majeure pour la fidélité et la motivation à prendre les médicaments. Quelqu'un qui a 25 ans, et à qui vous dites qu'il va prendre des médicaments à vie, la première question qu'il se pose, s'il est normal, c'est comment il va faire pour ne pas les prendre. Selon qu'on le condamne à vie à les prendre ou qu'on lui dit vous allez les prendre pendant 6 mois, un an ou deux ans, et puis on arrêtera, et ensuite on verra, c'est sans doute pas pareil du tout du point de vue de la motivation. Sur l'observance, c'est à dire l'efficacité, c'est un changement radical. Et ça fait une carte, un espace. Je ne dis pas qu'il faut en faire 25, des arrêts, mais leur possibilité même aide à vivre.

Une personne dans la salle : où sont coordonnées toutes ces données des gens qui ont fait ça ? Il faut qu'il y ait vraiment une coordination.

Les traitements intermittents

Bruno Marchou : je crois qu'il y a beaucoup de questions très pratiques qui sont à aborder dans le domaine des interruptions de traitements. J'ai déjà eu l'occasion d'en parler lors d'une RéPI organisée à Toulouse, riche d'échange, et semble-t-il appréciée, puisqu'on m'a demandé de revenir parler du même sujet.

Je commencerai par rebondir sur une chose dont on a parlé tout à l'heure et qui me semble très importante, parce qu'elle me rappelle ce qui se passe dans un autre domaine de la pathologie

infectieuse, qui est celui de la tuberculose. Dans le domaine de la tuberculose, à bacille multi-résistant, il y a une règle, dite règle d'Eismann, qui est une règle en dix points. Le premier point, c'est qu'il ne faut jamais rajouter 1 seul médicament à la fois. Et les points 2 à 10, c'est qu'il faut répéter le point n°1. Ça veut dire que lorsqu'on est dans une situation de grande résistance de l'agent infectieux vis-à-vis de l'arsenal thérapeutique, il faut rassembler toutes les cartouches, car une seule ne suffirait pas. Et l'idée d'en ajouter un, puis un, puis un, est une stratégie qui abouti à moyen terme à un échec. Il y a bien d'autres situations en pathologie infectieuse... Je veux pas dire que le VIH, étant un virus, doit être considéré au même titre qu'une bactérie : certainement pas, et les stratégies doivent être complètement différentes. Mais il y a quand même des modes de raisonnement qui persistent.

Et j'en arrive au point qui est celui du traitement que je vais appeler traitement intermittent. Je vais tout de suite aborder une question de sémantique. Là, ça vaut pour interruption ou pour intermittent, et selon que l'on parle de traitement intermittent ou d'interruption thérapeutique, on a deux idées différentes en tête. Quand on parle d'interruption thérapeutique, c'est qu'on a le souhait d'interrompre son traitement. Et après tout, ça peut-être un objectif ; pour combien de temps, on verra.

Il y a une autre optique, qui est celle du traitement intermittent, où le mot fort, c'est traitement. C'est parce qu'on a besoin d'un traitement, pendant longtemps, peut-être pour toute la vie, qu'il va falloir le prolonger. Comment ? Peut-être de façon intermittente. Je reviendrai sur cet aspect-là.

Vous voyez que ce sont deux connotations complètement différentes, selon qu'on parle de STI ou de ITP « Interruption thérapeutique programmée », ou de TIP, « Traitement intermittent programmé ». Ce dont je parlerai, c'est surtout de traitement intermittent programmé. Il a été dit à un moment qu'on pouvait envisager des interruptions thérapeutiques programmées, en situation d'échec, et c'est un peu ce qui a été abordé.

Nous avons fait cela. C'est un nous collectif, car il s'agit plutôt mon collègue Patrice Massip et mon ami virologue Jacques Isopé, qui, il y a quelques années (à peu près à l'époque de l'essai GIGHAART) avaient proposé chez des sujets en multi échec thérapeutique des interruptions thérapeutiques, en moyenne de trois mois. Et dans ce délai de trois mois, dans certains cas, des sujets voyaient leur virus « redevenir » sensible. Ce qui était très important, c'est que ces sujets pour lesquels on voyait une réversion vers un génotype sauvage avaient un pourcentage de succès (au sens de redevenir indétectable) en reprise de traitement qui était, je crois, de l'ordre de 30%.

Autrement dit, la possibilité pour certains patients d'interrompre le traitement pour une durée suffisamment longue (trois mois) et de pouvoir après ce délai, reprendre un traitement dans de meilleures conditions, ne doit pas être oublié, et là, je n'en dirai pas plus puisque la question a été abordée.

C'est une des options possibles.

J'arrête sur les interruptions programmées, qui ne sont pas vraiment mon domaine ; il y a d'autres choses à dire, peut-être des choses plus sympathiques, sur les traitements intermittents programmés.

Cette idée n'est pas du tout nouvelle, la première fois qu'elle m'est passée par la tête, c'était il y a plus de 10 ans. C'était, je crois, après l'avant dernier congrès de San Fransisco, avant 1990. Nous allions présenter en 1992, je crois, (congrès européen à Paris) les résultats d'une étude ouverte, pilote, de rétrovir en intermittence (puisque c'était la molécule du moment). Certes, il y en avait d'autres qui arrivaient, on n'en était pas encore aux bithérapies. C'était une étude de rétrovir en monothérapie, proposé de façon intermittente, à savoir six semaines de traitements, six semaines d'interruption, et ainsi de suite. Avec ce type de traitement, on observait un maintien de l'efficacité sur le plan immunitaire, qui faisait aussi bien que la mono-thérapie continue. On disait oui, mais la monothérapie continue est un échec, faire mieux qu'un échec, c'est pas terrible, ça veut juste dire que le rétrovir ne marche pas. C'était faux : je me rappelle que les patients qui étaient inclus dans cet essai, il y en avait une vingtaine, qui avaient une pente de CD4 de l'ordre de moins 6 CD4 par semaine, si je me souviens bien, se retrouvaient à plus de 50 semaines de traitement intermittent, avec une pente à $-0,05$ CD4 par semaine. La différence était significative. On m'avait dit, ça ne veut rien dire. Ce n'était pas dans l'air du temps. Pourquoi avoir adopté ce schéma ? Parce que j'avais été littéralement terrassé par ce que l'on voyait dans tous les essais, c'est à dire que les patients traités par rétrovir avaient l'effet lune de miel pendant les 4-6 premières semaines, chute de l'antigène P24, c'était le marqueur du moment, et dès la huitième semaine, ça remontait. Donc j'avais dit : il faut arrêter avant huit semaines. Entre 4 et 8, il y a six, ça m'arrangeait de faire 6 semaines de traitement 6 semaines d'interruption. Voilà comment était née dans la tête à ce moment là l'idée qu'on pouvait peut-être proposer un traitement intermittent, pour essayer de prévenir une émergence de résistance. Ceci nous a conduit, dès que les bithérapies ont été mises en place, à proposer un essai comparatif entre un traitement bithérapie continu et une bithérapie alternative. C'est un travail qui a été publié en 1999, mais ça

avait commencé trois ans avant, en tout cas avant l'ère des trithérapies. Les patients recevaient donc cette bithérapie soit en traitement intermittent 6 semaines/6 semaines, soit en continu. Il y avait entre 20 et 25 patients qui ont été suivis jusqu'à 54 semaines, c'est-à-dire plus d'un an.

On observe que lorsque les patients étaient sous traitement, à aucun moment il n'y avait de différence significative en terme d'ARN VIH plasmatique. Ce qui était aussi intéressant c'est que si vous regardiez la courbe des CD4, elle diminuait en période d'interruption, et remontait en période de traitement, de telle sorte que chaque fois que les patients arrivaient au terme des six semaines de traitement, ils se retrouvaient en phase avec les sujets qui le prenaient de façon continue. Jusque là, on était content. Mais l'idée de ce protocole était de montrer qu'on pouvait, ce faisant, réduire la sélection de virus résistant. Ça a fait l'objet d'un papier, le fait de traiter de façon intermittente réduisait de façon significative l'émergence de mutations associées à la résistance au rétrovir, CQFD. On en était à un moment où ce papier à dû être oublié, parce que quand il est arrivé on était en pleine période d'euphorie des trithérapies, et moi le premier, voyant arriver ces thérapeutiques très efficaces, je pensais que ce n'était peut-être pas pour ce type de traitements qu'il fallait envisager ce type de stratégie. Il y a donc eu une pause, et la reprise du concept de traitement intermittent ou d'interruption thérapeutique est arrivée avec ce que vous savez, c'est à dire les difficultés de mener à long terme un traitement.

J'en arrive maintenant à la redéfinition de ce que je vous disais tout à l'heure, qui est celle de ces interruptions thérapeutiques, en situation de succès immuno-virologique. Les premiers essais réalisés datent de 1999 et 2000. C'était des essais timides, et c'est normal, il s'agissait de petites études concernant entre 6 et 18 patients. On testait l'interruption thérapeutique unique. En général un mois, c'est le cas de 6 études sur 7 ici, et la septième était en fait une étude rétrospective de 4 patients qui avaient interrompu, pour diverses raisons, parfois de façon itérative, leur traitement, et on avait regardé ce qui se passait chez eux. Mais le plus souvent, de façon prospective, c'était une étude thérapeutique de une semaine à un mois. Qu'est-ce que l'on observait ? Un rebond de l'ARN VIH plasmatique, clairement, les ARV sont des inhibiteurs de la réplication du virus, on arrête l'inhibiteur, la réplication reprend, le virus n'a pas été directement neutralisé. Rebond à l'arrêt, donc, avec dans certains cas, une absence de rebond dans les 30 jours suivant l'interruption du traitement, et ceci uniquement chez des patients qui avaient été traités à la phase aiguë, et pas tous. Et plus par-

ticulièrement chez ceux qui avaient le meilleur statut immunitaire ; clairement chez ceux pour lesquels l'infection n'avait pas eu des conséquences déjà trop avancées. Point important : pas de mutations acquise après ce type d'interruption unique, et enfin, lorsque le traitement était repris, il était repris avec la même efficacité que celle observée au moment de l'interruption. Ça c'est les premières tentatives d'interruption de traitement qui ont commencé à fleurir dans la littérature avant 2000.

Aujourd'hui, où est-ce que nous en sommes ? L'idée fondamentale, c'est que le virus est là, pour longtemps, peut-être pour toute la vie. Je crois qu'il ne faut pas non plus considérer ça comme quelque chose d'absolument définitif ; en l'état actuel des sciences, l'éradication n'est pas possible. Il n'est donc pas possible d'arrêter le traitement. Ce traitement va être maintenant à vie, mais selon des modalités qui restent peut-être à définir au moins pour certains patients. A cela, il faut ajouter un aspect qui a été évoqué par Jacques Leibovitch, qui est le problème du coût des traitements. Coût en terme de toxicité, coût en terme financier. Et je vais faire une petite digression empruntée à une communication de Bernard Irschel au dernier CROI, en 2002, pour poser quelques points de repère.

Il s'agit de faire la comparaison entre ce qui se passe aux USA et ce qui se passe au Zimbabwe. Des populations très à l'avantage des USA, un nombre de personnes infectées très à l'avantage du petit pays africain, un PNB très largement supérieur aux USA, un coût de traitement qui est de cet ordre, 12000 \$ par an pour un patient aux USA, mais qui pourrait être ramené à un coût de l'ordre de 1 \$ par jour avec des traitements style 3TC, DDI, Névirapine fabriqués par certains laboratoires, notamment indiens. Si on en arrive à une considération économique le pourcentage du PNB, vous voyez que malgré le coût du traitement aux USA, on est toujours qu'à 0,1% du PNB, alors qu'en dépit la réduction du coût du traitement au Zimbabwe, on est déjà à 8%. Alors, si a cela vous ajoutez des considérations d'ordre politique, vous voyez tout de suite que la tâche est immense. Et ceci, c'est pour vous rappeler qu'on est dans une dynamique démographique qui pourrait en étonner certains. L'Afrique, c'est un immense continent, qui au début du XXème siècle était trois fois moins peuplé que l'Europe, qui à la fin de XXème siècle a une population qui est à peu près équivalente à celle des pays européens. Vous avez la population africaine au début du siècle dernier, qui a grimpé, et qui continue à grimper. D'autre part, vous avez la population européenne, qui diminue ; et vous voyez qu'il y a à peu près autant de

monde aujourd'hui en Europe qu'en Afrique, et que malgré tout ce qu'on connaît comme fléau qui s'abat sur ce continent, l'évolution peut faire, démographie oblige, que malgré tout, en dépit du paludisme, de la tuberculose, du VIH et j'en passe, la population risque de continuer à croître si l'on en croit les experts de l'OMS. Ceci dit, en 2050, on ne sait pas trop où on est sera, et il faut retenir ça avec prudence. Quoi qu'il en soit, entre 10 et 15% de la population mondiale seulement réunissent près de 70% des cas mondiaux, et si l'on considérait le nombre de cas nouveaux, peut-être serait-on encore au dessus. Voilà. Tout ceci pour resituer le contexte au niveau mondial.

J'en reviens maintenant à ce qui se passe chez nous, mais qui pourrait très bien avoir son intérêt, comme cela a été évoqué, dans d'autres pays. Le traitement intermittent programmé, c'est une stratégie d'épargne thérapeutique quand on veut maintenir un traitement qui durera peut-être toute la vie. Voilà ce vers quoi on cherche. On ne sait pas, personne ne sait aujourd'hui, ce que donnera un traitement type trithérapie, deux inhibiteurs nucléosidiques, plus un inhibiteur de protéase quand il aura été pris pendant dix ans, quinze ans, vingt ans. 1996-2002, ça ne fait jamais que 6 ans. Il est impossible de savoir à long terme : on peut imaginer, mais ça reste du domaine de la spéculation. Quels sont les avantages et les inconvénients d'un traitement intermittent programmé ? Le bénéfice attendu, il est clair, et je crois que ce ne sera pas trop difficile à démontrer, c'est une moindre toxicité à long terme. Je ne vais prendre qu'un exemple : le premier patient, ce devait être en 1997 ou 98, pour lequel j'ai envisagé un traitement intermittent programmé tout à fait hors norme, hors protocole etc., c'était le cas d'un patient que j'ai croisé un jour, et je me suis dit que je l'avais déjà vu quelque part. Impossible de remettre un nom dessus. Je l'ai revu à la consultation, 15 jours après, c'était lui, mais sans les joues. En trois mois, il n'avait plus de joues. C'était la lipodystrophie, on commençait à en parler. Immédiatement je lui ai dit, écoute, là vraiment c'est pas possible. Ce sujet là fut donc le premier pour lequel j'ai proposé une interruption, selon le schéma pour lequel j'avais fait des tentatives de bithérapie, donc le 6 semaines – 6 semaines. Un an après, les joues étaient revenues. Alors, on va me dire, ce n'est pas vrai, moi j'ai d'autres expériences. Oui, si vous attendez qu'ils aient les joues creuses au point de voir les reliefs de l'os malaire, effectivement, quand c'est trop tard, c'est trop tard. Mais je suis tout à fait convaincu, pour l'avoir vu plusieurs fois, que si l'allègement thérapeutique est envisagé dès que les premières manifestations de lipoatrophie apparaissent, ce phénomène est au moins en partie, au

moins chez certains patients, réversible. Pour deux auxquels je pense en ce moment, totalement réversible. Donc moindre toxicité à long terme, on le verra, je citais cela simplement à titre d'exemple.

Moindre coût, c'est évident, on divise par deux si on fait un traitement à mi-temps. Une moindre pression de sélection sur des virus résistants, si on en croit un travail qui avait été fait avec une bithérapie ; mais loin de moi l'idée de faire un parallèle, entre deux thérapeutiques qui n'ont pas du tout la même efficacité : une bithérapie et une tri, voire quadrithérapie. Une stimulation de l'immunité spécifique anti-VIH ? On y a cru, on l'a espéré, on a bâti un certain nombre d'essais, notamment un essai qui associait des patients en Espagne et en Suisse. Cet essai espérait pouvoir démontrer un intérêt en terme immunologique. Une « vaccination » induite par les interruptions thérapeutiques. On sait que cela n'est pas vrai. Probablement pour une des raisons sur lesquelles je reviendrai tout à l'heure. Il y a un bénéfice possible aussi sur une meilleure observance à long terme, ça peut avoir des avantages et des inconvénients, et une meilleure qualité de vie, ça c'est évident. Nombre de patients qui ont pris des traitements de façon intermittente vous disent parfois « oh lala, quand il faut reprendre, qu'est-ce que c'est dur » alors vous dites si vraiment c'est trop dur, on va revenir au traitement continu. Mais là, en général ils trouvent que c'est quand même très bien comme ça. Je crois que personnellement, je n'ai besoin d'aucun essai de large envergure pour être convaincu que quand on fait un traitement intermittent, il y a une qualité de vie qui n'est pas la même. C'est une évidence.

Et du côté des risques potentiels ? Parce qu'attention, dire qu'il y a des bénéfices ne veut pas dire que tout est parfait, loin s'en faut. Le principal risque, c'est que la maladie évolue, moins vite certes, mais évolue quand même. La maladie, c'est-à-dire la perte des lymphocytes CD4, une baisse de l'immunité, et si on laisse évoluer, en dessous de 200 CD4 notamment, on risque de voir apparaître certaines affections opportunistes ; on ne peut pas négliger cela. Pour pouvoir s'en rendre compte, on a quand même besoin d'étude pour le montrer, avec un effectif suffisant, et sur une durée suffisante. On s'inscrit aujourd'hui dans des études de stratégies qui ne peuvent pas avoir la même durée qu'une étude phase I d'une nouvelle molécule qui vise à savoir si effectivement, au bout de 15 jours, ça a baissé ou non ; c'est plus du tout pareil. Ce n'est plus du tout une étude de nouvelle thérapeutique, c'est une étude de nouvelles stratégies de traitement. C'est complète-

ment différent. On s'inscrit dans le long terme. Il y a une manifestation clinique aiguë : lorsqu'on interrompt un traitement, certains patients, peu nombreux, mais ça arrive, présentent des symptômes cliniques tels que ceux qu'ils ont présenté à la phase aiguë de l'infection, qu'on appelle primo-infection. Fièvre, ganglions, de toute façon, c'est pas grave, et à mon sens, ça ne contrecarre pas trop le projet d'un traitement intermittent, sauf si ça devait se reproduire tout le temps, bien sûr. Risque d'émergence de virus résistants, ensemencement des réservoirs ? Et bien, peut-être que oui. L'avenir nous dira si de ce point de vue, il y a des craintes à avoir. Le risque c'est aussi que lors de la réplication virale, les lymphocytes CD4, qui sont spécifiques du VIH, qui sont les premiers touchés, continuent à être touchés à chaque fois que le virus refait surface, ce qui pourrait être un peu embêtant. Enfin, un des risques aussi, c'est que si on commence à prendre des libertés avec un traitement qui fut au départ draconien, on peut avoir une moindre adhérence aux traitements, et c'est sûr que passer d'un extrême à l'autre ne serait pas bon. J'arrête mon traitement, qu'est-ce que je me sens bien, le docteur il est bien mignon, mais enfin, il veut que je reprenne le traitement, il me demande de revenir dans un mois, je reviendrai dans un an. Ça c'est sans doute un risque dont il faut se méfier. Enfin, et c'est sans doute un point très important que le TRT5, qui avait participé à l'élaboration d'une lettre d'information aux patients, avait bien souligné, lorsque l'essai Window a été mis en place : attention à la contamination sexuelle. Le risque de contamination sexuelle est sans doute un des risques importants qu'il faut considérer dans ces stratégies de traitement intermittent.

Je vais dire quelques mots d'un essai que je connais un peu mieux que les autres, qui est l'essai window, qui a subi une maturation prolongée : trois ans, pour arriver à être mis en place et à démarrer l'an dernier. On est à un peu plus d'un an de déroulement de l'essai, et on arrive presque à la fin de la période d'inclusion, je pense qu'à la fin février, on aura inclus 400 patients. Avant de le présenter, ce n'est pas le seul, et pour n'en citer qu'un, il y a un essai italien qui s'appelle l'essai Part, qui est bâti à peu près sur le même modèle. C'est un essai randomisé, un essai ANRS, comparant une stratégie de TIP (traitement intermittent programmé).

Quand l'essai a été mis en place, les gens étaient très réticents. Comment voulez-vous démarrer un essai comme ça avec des investigateurs qui sont réticents à l'idée d'interrompre leurs traitements ? Combien de fois j'ai entendu des collègues dire oh lala, le patient, tu te rends compte, il est parti en

Afrique pendant huit jours, il n'a pas continué son traitement. Huit jours ! Comme si on ne pouvait pas arrêter huit jours. Il faut faire attention à ce qu'on fait, on en parlera tout à l'heure, mais quand même, un peu de souplesse, des fois ça fait du bien. Les esprits n'étaient pas mûrs, il a fallu du temps, et puis on est arrivés à l'essai window, tel qu'il existe maintenant, la durée de suivi des patients étant de deux ans pour l'essai. Mais il est évident que si on veut recueillir un maximum d'information, il faudra aller au delà de cette période de deux ans de surveillance. Il concerne non pas l'échec thérapeutique, mais le succès thérapeutique. Ce sont des sujets qui ne sont pas immunodéficients, au moment où ils sont inclus, qui ne le sont pas depuis les six derniers mois, qui ont une charge plasmatique complètement contrôlée (moins de 200 copies par millilitre dans le plasma), et ce avec le même traitement, qu'ils tolèrent très bien depuis au moins six mois. Autrement dit, c'est des gens qui sont bien, pour lesquels on pouvait proposer ou de continuer, puisque ça va bien, ou de poursuivre le même traitement de façon intermittente. Et ça c'était un point très important dans l'information qu'il fallait donner, car il ne fallait pas que les gens veuillent rentrer dans l'essai pour interrompre leur traitement. A mon sens c'était le premier critère de non inclusion dans l'essai, quelqu'un qui voulait rentrer dans l'essai pour arrêter son traitement. Il est bien évident que si on veut comparer, il faut que le choix se fasse de façon aléatoire, c'est le propre d'un essai randomisé. Le design est très simple, vous avez un traitement qui est efficace, vous le tolérez bien, le sort a désigné que vous allez le poursuivre soit de façon continue, soit de façon intermittente. 200 patients dans un groupe, 200 dans l'autre. Huit semaines d'interruption, puis reprise huit semaines, et ainsi de suite jusqu'à deux ans (S96), comparaison en deux bras parallèles.

Un point important, sur lequel je m'arrête : il y a certains patients qui ont dans leur traitement de l'efavirenz. C'est là où il y aurait des risques à vouloir, avec son traitement, faire un peu n'importe quoi, arrêter, reprendre, puisque finalement ça peut se faire. Ce n'est pas forcément vrai. Et notamment quand vous avez une tri ou une multi-thérapie qui associe des médicaments qui n'ont pas la même pharmacocinétique. L'efavirenz, le sustiva, la névirapine, la viramune ont des demi-vies qui sont longues de plusieurs jours. Ce qui fait que si vous arrêtez un traitement style AZT, 3TC, efavirenz, dans les 24 heures qui suivent vous n'avez plus d'AZT et 3TC, vous vous retrouvez pendant plusieurs jours en monothérapie efavirenz, avec le risque très sérieux d'acquisition de résistance rapide à l'efavirenz que ça comporte. En d'autres termes, sur ce seul exemple, qui est

prévu dans l'essai, il ne faut pas faire les choses de façon impulsive. On peut aménager des traitements intermittents, programmés dans le cadre d'un essai ou sous une autre forme, mais ceci doit se faire de façon posée, en ayant bien pesé les avantages et les inconvénients. Des aspects un peu techniques comme celui-là illustrent bien mon propos. Pour l'efavirenz, il est prévu qu'au moment de l'interruption à J0, ils sont sous efavirenz, sustiva combivir, pour prendre un exemple, ils vont devoir continuer le combivir pendant 7 jours. Les calculs ont été faits par des gens très savants qui font de la pharmacocynétique sur les ARV. Ça a été mûrement réfléchi, certains diront 5 jours suffiraient, bref, on a dit 7 jours. Au bout de 7 jours ils n'ont plus de traitement, plus rien pendant sept semaines, après quoi ils reprennent le traitement, et ainsi de suite. A chaque interruption thérapeutique, on leur donne une ordonnance de sept jours de poursuite des médicaments associés à l'efavirenz. Dans cet essai, la viramune n'est pas indiquée, simplement parce qu'on a pas voulu complexifier les choses davantage. Certains médicaments qui avaient – qui ont toujours – une réputation d'hyper-sensibilisation, type névirapine ou abacavir ont été mis de côté. Ce qui ne veut pas dire qu'on ne puisse pas le faire un jour, mais ça nécessiterait des études à part pour ces molécules.

L'essai Stacatto a l'avantage de me faire dire plusieurs choses. Là aussi on retrouve Bernard Irschel, et des patients traités en Thaïlande, d'autres en Australie. Ce sont des essais multicentriques, qui s'adressent à des sujets qui sont en succès thérapeutique, qui sont non immunodéfectifs, qui ont une charge virale plasmatique contrôlée sous traitement et là, il y a trois bras : un bras de référence qui est poursuite du traitement de façon continue, un deuxième bras que les anglo-saxons appellent CD4 guided, c'est à dire que c'est en fonction du nombre de CD4 que l'on va guider l'interruption thérapeutique. Tant que les CD4 restent supérieurs à 350, on prolonge l'interruption thérapeutique, dès que les CD4 chutent en dessous de 350, on reprend le traitement, et ainsi de suite. Ce qui suppose quand même un monitoring assez régulier du nombre de CD4. La troisième option, c'est 7 jours off, 7 jours on. Et ça, ça vient d'un essai qui a été publié l'an dernier par Dibool et Fauci, enfin, toute cette équipe, qui montre que si vous arrêtez sept jours et que vous reprenez sept jours, et ainsi de suite pendant un an et plus, il ne se passe rien. En sept jours d'interruption, chez des sujets parfaitement bien contrôlés, la charge virale ne remonte pas, et les CD4 ne bougent pas, ou presque pas. Ça pourrait être une option intéressante, sauf que si vous arrê-

tez sept jours et vous reprenez sept jours après, vous n'avez pas véritablement un gain en terme de vacance thérapeutique. Car ce que disent les patients quand ils interrompent leur traitement, c'est : je me sens redevenir normal. Sous-entendu je me sens bien sans médicament. Cet aspect là, à mon avis dans un semaine on/une semaine off, ça aura certainement du mal à avoir ce bénéfice là. D'autant que pour ceux qui ont des traitements qu'ils interrompent de façon plus prolongée, quand ils sentent venir la reprise, ils sont déjà un peu moins contents. Sept jours avant, ils ne doivent pas être très contents. Mais en terme de moindre toxicité, ça peut être intéressant, encore que ce ne soit pas forcément évident, car la toxicité, c'est la mise en route ou la mise au repos de certains métabolismes qui ont une certaine inertie, et je ne suis pas sûr que sur ce schéma là, on soit gagnant. Mais pourquoi pas. Enfin, en tout cas, voilà un autre essai.

Donc, en France l'essai Window, en Italie un essai similaire ; un autre essai multicentrique qui fait suite à l'essai hispano-suisse dont je vous parlais tout à l'heure, et puis d'autres essais dont je pourrait parler, mais là je ne suis pas du tout compétent, et je n'aime pas parler des choses que je ne connais pas bien. Ce sont des essais qui proposent une autre option de stratégie qui associe une intermittence thérapeutique à une immunothérapie faisant intervenir ou de l'interféron, ou de l'IL2. L'essai intervac, qui est un autre essai ANRS, court en même temps que l'essai window, et là, les patients qui sont en interruption ont ou n'ont pas en complément de l'interruption, de l'interféron PJ. Je ne sais pas du tout où en est cet essai. Et je ne peux pas vous dire non plus grand chose sur l'essai window car on est tout à fait au début.

Jacques Leibovitch : je voudrais dire un truc sur l'essai interféron. Je trouve qu'il est éthiquement non recevable : on peut avoir la même information en prenant des gens qui sont doublement infectés, il y en a beaucoup qui ont pris de l'interféron, et voir comment ça se passe avec leur charge virale HIV. En combinant les arrêts de traitements HIV avec le traitement interféron alpha, sans inclure qui que ce soit, on aurait pu avoir la même information.

Bruno Marchou : ce que je voudrais laisser passer comme message, c'est qu'on est dans une période de réflexion, il faut laisser le temps au temps. Il y a des questions qui se posent, il y a des essais (petits, grands, ANRS, non-ANRS).

Jacques Leibovitch : moi j'essaie de monter un essai cinq jours sur sept, et je n'y arrive pas.

Bruno Marchou : à quelle phase de l'infection faut-il proposer un traitement intermittent ? Je n'ai pas trop abordé la question d'un traitement intermittent dès la phase aiguë de l'infection. Il y a un essai en cours (l'essai primstop) il y en a eu d'autres. Il y a des observations intéressantes, en ce sens qu'il semblerait que, traitant la phase aiguë de l'infection, on puisse avoir quand on interrompt le traitement une absence prolongée de virus détectable, mais ce n'est pas du tout une règle générale. Un autre aspect est un celui des traitements intermittents en phase chronique de l'infection, et c'est ce dont j'ai parlé. Reste à savoir pour quels patients, car je ne pense pas que ce soit profitable forcément pour tous les patients. Disons que ceux pour lesquels ce sera le plus profitable sont ceux qui ont un niveau d'immunité qui n'est pas trop abaissé, et qui n'ont pas de façon spontanée une charge virale plasmatique trop élevée. Ça c'est le meilleur cas de figure. Pour les autres, il faut peut-être réfléchir. Et dans l'essai window, par exemple, on n'a pas souhaité inclure des patients qui ont eu un taux de CD4 au plus bas inférieur à 100 par millimètre-cube.

L'interruption de huit semaines s'accompagne quand même d'une diminution tout à fait conséquente du nombre de lymphocytes, et curieusement souvent beaucoup plus important chez des sujets qui ont des CD4 très élevés. On a plusieurs observations comme ça de patients qui partent par exemple avec 800-900 CD4, 1000. On interrompt le traitement, au bout de huit semaines, on se retrouve à 380.

Par exemple : De 800 CD4, on passe à 280. On repart sur un traitement, quinze jours après, on a 500. Qu'est ce qui se passe dans ce cas là ? Ce que l'on mesure dans le plasma, ce n'est qu'une estimation du pool total de lymphocytes. Il y a un équilibre, mais qui est un équilibre à proportion variable, qui s'établit entre le compartiment lymphoïde et le compartiment circulant. Dans des conditions stabilisées, il y a une proportion qui est stable, mais dans des conditions déstabilisées comme quand on interrompt ou reprend un traitement, cette proportion peut changer. Ce que j'imagine c'est ça : on interrompt le traitement. La répllication du virus remonte, et va donc appeler, là où la réplication se fait de façon prioritaire, sur le site de réplication, dépeuplant apparemment la population circulante. Et donc on va moins compter de CD4 dans le sang. Vous remettez un traitement. En quinze jours, l'effet antiviral apparaît, moindre quantité de virus dans le sang, moindre besoin de lymphocytes dans les tissus, et on voit à ce moment là repartir les CD4 dans le sang. En d'autres termes, il faut quand même, et ça c'est très important, parce que je conçois l'inquiétude de ceux qui voient leurs CD4 qui étaient haut, puis

qui un jour sont bas, il faut pouvoir expliquer que la dynamique des lymphocytes CD4 est un peu occultée par la numération de CD4 dans le seul compartiment sanguin. Si on le faisait de façon couplée dans biopsies ganglionnaires (je ne le fais pas et ne le préconise pas) et des taux sanguins, on aurait probablement confirmation de ce qui pour moi est une hypothèse qui m'apporte une explication rationnelle. Parce que si c'était vraiment une perte de CD4, vous ne verriez pas, en 15 jours, le nombre de CD4 remonter de 280 à 550. Ça suppose qu'il y a en fait une fluidité des compartiments entre eux.

Ensuite, il y a bien des modalités qui restent à définir. Dans le cas d'un essai comme l'essai window, on a opté pour un des schémas possibles, fixe. On a beaucoup réfléchi sur la durée de l'interruption, et finalement, j'ai dit 8 semaines ça suffira, parce que 12 ça risque de faire un peu trop. Ce dont on vient de parler ce sont des durées pré-établies, que ce soit sept jours, que ce soit un mois ou deux mois, ça reste préétabli. Cycles courts, Cycles longs... mais dans d'autres cas, voyez l'essai stacatto, et puis il y a d'autres essais, on peut envisager des traitements intermittents qui seront guidés par l'évolution du nombre de CD4. Il y a certainement beaucoup de possibilités qui sont offertes, beaucoup qui sont à explorer, et si on veut progresser et apporter des réponses à ces questions (je ne les ai probablement pas toutes listées), il faut que ça se fasse dans le cadre d'un dialogue entre médecin et patient, ça c'est le minimum (ou patients et équipe soignante, ou associations de patients et soignants). Et également dans le cadre d'essais qui posent clairement une question et se donnent les moyens d'y répondre. Et ça, ça ne s'improvise pas.

Questions

Fabrice Pilorgé : je voudrais savoir ce qui vous a motivé à choisir pour window justement une intermittence fixe plutôt qu'en fonction du nombre de CD4.

Bruno Marchou : au départ, l'idée de faire un traitement guidé par le nombre de CD4 n'a pas été discutée. C'était difficile à monter, car ça suppose des contrôles biologiques beaucoup plus nombreux que ce qui est fait, et qui sont quand même plus fréquents que ce qui se passe chez un patient qui est roue libre, qui a un traitement parfaitement efficace, et pour qui un bilan est fait tous les 3, 4, voire 6 mois. Ça aurait supposé que les patients soient vus au début tous les quinze jours, puis tous les mois, peut-être pour toute la durée de l'essai. Ça aurait créé une lourdeur tout à fait considérable. D'autres part, pour ce type d'essais,

si on avait cherché à apprécier l'intérêt d'un schéma guidé par les CD4, je pense qu'on serait plutôt partis pour un traitement non comparatif, l'objectif étant de déterminer la faisabilité d'un schéma où l'on veut maintenir les gens au dessus de 350 CD4 avec un traitement intermittent efficace. Mais la vraie réponse, c'est qu'au départ, cette option là n'avait pas été considérée.

Une personne dans la salle : je voudrais apporter une information, c'est que les gens que je connais qui ont décidé d'arrêter étaient des gens qui travaillaient, qui avaient des jobs très importants, des familles à élever, ils se sont retrouvés avec des trithérapies qui les ont mis HS, et en fait ils se sont débrouillés entre eux... Il faut vraiment être à l'écoute des patients, les gens le sentent, et dans ces groupes qui ont fait ça, les gens arrivaient, en effet, au moment où ça commençait à chuter et comme par hasard, ils étaient en effet vers 350, et là, le traitement reprenait, et au bout de deux semaines, trois semaines, en effet les T4 remontaient. Donc il y a des monographies qu'on pourrait faire sur déjà 4-5 ans. Le problème, c'est que ces gens là ont leurs monographies, leur num etc, mais ce sont des gens qui vivent ça dans la clandestinité, c'est pour ça que je disais qu'il faudrait mettre ces données en commun.

Jacques Leibovitch : en réalité, si on n'a pas pris les CD4, c'est que la charge virale a été depuis 96-97 considérée comme l'élément déterminant de gravité. Cette mise en avant qui était une astuce de marketing, beaucoup plus que la réalité, puisque la prédiction était faite sur cinq ans. On prédisait que ceux qui avaient 20000 copies, cinq ans après auraient le sida. Tout le monde a mangé ça, en particulier l'industrie pharmaceutique, qui, avec le modèle de David Ho a permis de terroriser tout le monde, avec cette idée de la charge virale. Ce qui fait que la charge virale est dans beaucoup d'essais comme un accrochage à une histoire de la pensée fausse. L'année prochaine ou dans deux ans, ça aura disparu.

Une personne dans la salle : au niveau de la charge virale en général, les gens commençaient à vouloir reprendre leurs traitements aux alentours de 20000.

Jacques Leibovitch : ça prouve bien que l'effet de désinformation est important. Les patients, chez moi, qui ont eu entre 100000 et 200000, je leur ai dit après. Quelqu'un qui une charge professionnelle lourde, dès qu'il est fatigué, pense qu'il a les CD4 au plus bas, en fait ça n'a rien à voir. Sur cette question de la désinformation, il y a tout un texte à refaire. C'est pour ça aussi qu'il faut une diversité d'écoles.

Bruno Marchou : je vous invite à lire un article, dans la lettre de l'infectiologue de 1998 ou 99, c'est une critique du rapport Dormont ou Delfraissy de l'époque. Très clairement, on disait à ce moment-là il faut traiter les charges virales, et ou d'autres disaient que si on se contentait de la pente des CD4, ça nous permettrait tout à fait d'anticiper les prédictions de Mellors.

Pour rebondir sur la remarque : vous dites la même chose que moi, c'est à dire que individuellement, on peut tout à fait se monitorer, 15 jours, un mois. Ce genre d'attitude est difficile à monter dans le cadre d'un essai qui inclurait des centaines de patients que l'on va suivre pendant des années. Je voulais simplement dire que par rapport à ce que vous dites, à savoir que les gens sont angoissés, font leurs CD4, c'était injouable dans le cadre d'un grand essai. On a compté les centimes, ça coûte cher, un essai comme ça, et on a compté le nombre de contrôles qu'il fallait faire. C'était des contrôles qui devaient être prévus toutes les 12 semaines, et on a fait le forcing, puisqu'on avait changé le design en huit semaines, pour arriver à faire passer des contrôles à huit semaines. Mais ça fait un budget tout à fait conséquent pour 400 patients sur deux ans. On ne peut faire que ce qu'il est possible. Par contre, rien n'interdit qu'on puisse adopter des schémas thérapeutiques individualisés à partir d'initiatives individuelles. Et comme je le disais, les personnes qui pensent pouvoir bénéficier d'un traitement intermittent ne doivent pas participer à l'essai window, mais rien ne leur interdit de le faire. Un protocole est là pour répondre à une question. C'est une chose. A côté de ça, il y a les traitements des patients. Dans un essai, ce sont des patients qui peuvent soit poursuivre en continu, soit passer en traitement intermittent. Ça permet à ce moment là une véritable randomisation. Et ça permet de ne pas faire perdre des chances à qui que ce soit. Mais la démarche qui est de dire je veux adapter mon schéma, interrompre mon traitement le week-end, ou interrompre mon traitement aussi longtemps que possible, tant que mes CD4 sont supérieurs à 350, c'est autant de questions qui sont intéressantes et qu'on peut se poser et résoudre à l'échelle individuelle. Il ne faut pas mélanger les choses : il y a d'une part un protocole avec sa rigueur, sa lourdeur, etc, mais il est là pour répondre à une question, et puis d'autre part, il y a des réponses individuelles par rapport à des préoccupations individuelles.

Une personne dans la salle : est-ce que ces essais de traitement intermittents peuvent répondre aux questions de lipoatrophies ou lipodystrophies ? Quand est-ce qu'on balisera de façon scientifique l'intérêt de ces arrêts. Cuisiner dans notre coin... : Pour l'instant quand

on est face à son médecin, même quand on a une certaine connaissance, on peut pas cuisiner, on peut pas se faire un traitement.

Bruno Marchou : si la cuisine est prise au sens noble du terme, j'accepte. C'est une cuisine qui se fait à deux, ça me semble extrêmement important.

Une personne dans la salle : rien ne nous dit de façon scientifique que par exemple sur les questions de lipodystrophie ça marche. Quels sont nos arguments en tant que patient pour dire à notre médecin, je veux faire de l'intermittent ?

Bruno Marchou : je crois qu'il ne faut pas attendre de la science qu'elle réponde à toutes les questions. La médecine, tous les jours, nous apprend qu'on est en permanence devant des situations nouvelles. Il est bien rare qu'on ait la bonne réponse à la situation qui se présente. C'est tous les jours que je découvre des choses nouvelles. Et à la longue, ça devient usant, mais on continue. Finalement, on se débrouille, et on se débrouille toujours à deux.

C'est le patient qui guérit, c'est le patient qui est l'acteur. Le médecin, il est là pour l'aider avec son savoir et ce que la science aujourd'hui peut apporter. Il faut inverser les rôles. C'est le patient qui est maître d'œuvre. Ça c'est fondamental. Après, que le patient, avec l'aide de son médecin, réfléchisse sur son cas, sur ce qu'il peut faire ou pas, on fait ça tous les jours, aussi pour le choix des traitements, etc.

Une personne dans la salle : la question est alors plus simple : les arrêts thérapeutiques, quand est-ce qu'on va les avoir en clinique pour tout le monde ?

Bruno Marchou : je peux répondre uniquement sur les essais comparatifs en cours, c'est-à-dire part et window et peut-être d'autres que je ne connais pas, pour l'instant. On n'aura pas de réponse, à mon avis, avant deux-trois ans. Le patient dont je vous ai parlé, ce premier patient, de même que Jacques Reynes n'a pas fait une règle générale du cas qu'il a présenté, je ne peux pas en faire une règle générale. C'est simplement pour apporter un fait qui éveille une réflexion et éventuellement fait poser d'autres questions. Moi, ce dont je suis absolument convaincu, c'est qu'un traitement intermittent permet de faire régresser des lipodystrophies à un stade précoce. Je l'ai vu deux fois de façon spectaculaire, et d'autres fois de façon nette. La difficulté, c'est de ne pas avoir peur de se lancer dans un traitement intermittent, quand c'est possible. Parce que je vous l'ai dit, pour certains patients, j'y

réfléchis à deux fois avant de faire des pauses thérapeutiques. Quand c'est possible, le meilleur cas de figure c'est le patient qui n'a jamais été trop immunodéficient, qui n'a pas une charge virale à faire exploser les tubes, et qui commence à manifester une lipodystrophie. Enfin, surtout pour la lipoatrophie ; parce que ce n'est pas exactement les mêmes mécanismes que la lipohypertrophie, même si on les voit en même temps. Chez celui-là, je suis intimement convaincu qu'il y a un effet bénéfique. Mais je suis tout aussi convaincu que si j'attends trop longtemps, les joues sont creuses, et le restent. Entre attendre trop longtemps et saisir les prémices, il y a une période où on peut réfléchir. Dans l'infection à VIH, il est rare qu'on ait à prendre une décision dans l'urgence. Que ce soit pour instituer un traitement ou pour l'interrompre. Il y a toujours le temps laissé pour la réflexion, et les choses vont se faire, pour ce type de situation, au cas par cas. Et c'est pas si mal, parce que l'exercice de la médecine est un exercice à deux.

Une personne dans la salle : quel argument donner à son médecin quand on a un médecin qui est rigoureux et qui ne veut pas sortir du cadre légal. Je change de médecin ?

Bruno Marchou : il n'y a pas de cadre légal. Il y a des médecins qui sont plus ou moins inquiets. On a aussi des expériences qui peuvent nous incommoder. On peut avoir interrompu un traitement, et avoir eu un échec ou des conséquences désagréables qui vous marquent et qui vous interdisent d'aller dans ce sens là. Je le comprends très bien. Et puis on n'a pas tous les mêmes tempéraments. Moi je pense que vivre c'est vivre avec des risques. Donc je choisis les risques, je les mets en balance, et puis s'il y a un risque qui l'emporte sur l'autre, je choisis le risque le moindre. Tout le monde n'a pas forcément cette même philosophie, on ne peut pas dire que tous les médecins soient pareils, pas plus que tous les patients ne sont pareils. In fine, la réponse à votre question, elle ne pourra jamais se situer que dans une confrontation entre un patient et son médecin. Si vous vous avez pleine confiance en votre médecin, je crois qu'il faut continuer à lui faire confiance. Si vous en doutez, à ce moment là la difficulté c'est justement là : est-ce qu'on est bien pris en charge dans une relation où la confiance n'est plus tout à fait là. Mais ça peut s'exprimer, et parfois c'est une façon de rétablir la confiance.

Mikaël Quilliou : il y a un truc qui me chiffonne dans ce que vous expliquez à propos de l'interruption sauvage. Lorsqu'on prend des molécules qui tiennent plus longtemps, comme les

exemples que vous avez pris, le sustiva... ça veut dire quoi ? ça veut dire qu'à un moment dans l'interruption sauvage on va avoir une résistance juste à cette molécule là, donc c'est quand même un risque. Donc le coup de la cuisine à deux, c'est bien sympa, la responsabilité est sur le patient. Mais il faut quand même qu'il y ait des choses qui soient évaluées, qui soient claires, qui soient nettes. Qu'est-ce qui existe, en dehors de l'essai Windows, pour évaluer ? C'est les arrêts sauvages, en fait, qui me posent problème.

Bruno Marchou : il ne faut pas d'arrêt sauvage. Vous voyez, déjà, vous dites arrêt. Je suis très attaché à la sémantique, au sens que l'on donne aux mots, parce que ça emporte tout le discours qui est le vôtre. Quand vous parlez de traitement intermittent, vous partez avec l'idée que les patients qui vous font confiance et qui sont là ont besoin d'un traitement, et vous voulez préserver ce traitement. Le mot fort, c'est traitement. Quand vous dites arrêt, on est dans une autre logique qui est de dire « j'en ai marre du traitement », et à ce moment là, c'est là où c'est dangereux, parce qu'on peut prendre des risques. Ceci étant, il y a des situations où on est pris entre plusieurs feux, et c'est au médecin de prendre la responsabilité. Vous avez dit, c'est le malade qui est responsable. Je n'ai jamais dit que c'est le malade qui est responsable. Le médecin prend une décision sous sa responsabilité. Loin de moi l'idée de dire que le patient ou les proches sont responsables. Non, la décision, vous regarderez le dictionnaire, c'est l'acte de quelqu'un qui décide. Les décisions collégiales, c'est une connerie. La décision, c'est celui qui écrit interruption du traitement, ou tel traitement. Il engage sa responsabilité de médecin. C'est quand même normal. Ceci dit, cette décision, il la prend en ayant pris connaissance du dossier, de ce que le patient souhaite, et des risques qu'il peut encourir en faisant ceci ou cela. C'est difficile, c'est un métier. J'ai plus de 20 ans de métier maintenant, je me dis tous les jours que c'est très difficile. Pour autant, lorsque je prescris quelque chose, je sais que c'est sous ma responsabilité, et je suis prêt à en répondre. Mais je vais pas aller dire au patient c'est lui qui m'a dit que... ça va pas, non.

Une personne dans la salle : la perche était tendue par les médecins, chose que je n'aurai pas cru possible, jusqu'à peu. Que pensez-vous des formes plus ou moins alternatives de traitement à la médecine traditionnelle ? Je donne l'exemple : la façon de vivre, faire de sport, manger et tout ça. Mon exemple concret : bientôt 12 ans que j'ai la chance d'être asymptomatique à long terme, j'ai jamais pris de traitement, je suis à 685, avec une charge virale indétectable. Et dès le début, je le

savais, j'étais sûr que je n'allais pas mourir de ça, c'était pas tragique, et je l'ai pris d'une autre façon. J'ai pas eu une peur bleue, etc, et pour moi, ça se passe à 80-85% dans ma tête. A partir de là, je sais qu'on est 1 ou 2 %, que c'est peut-être présomptueux de parler comme ça, mais je crois, et je sais que j'ai rencontré d'autres gens comme moi, et j'aimerais bien qu'il y ait une étude menée par des scientifiques. Il est temps de vivre avec cette histoire, et de vivre décemment, parce que ce ne sera pas vaincu du jour au lendemain, et qu'il faut faire avec. Il faut une étude qui exclue le côté médical, et qui s'appuie sur le côté vie, vie normale, vie dans la société. Comment on peut, par la façon de vivre, le combattre autrement. De l'ignorer, je ne sais pas, mais de ne pas l'affronter comme ça, d'office.

Bruno Marchou : on n'est pas égaux devant l'infection, C'est clair. Votre expérience est heureuse pour vous, et on en est très content. Mais on n'est pas égaux, et c'est vrai de tout temps. Et ces sujets qui sont moins sensibles à une infection sont ceux qui sauvent l'espèce, dans l'histoire des maladies infectieuses. Pourquoi les maladies infectieuses passent avec le temps ? C'est parce qu'il y a toujours une partie de la population qui y échappe et qui sauve l'espèce. C'est vrai dans le monde des bactéries, c'est vrai dans le monde des macro organismes que nous sommes. Vous en faites partie, alors s'il y avait des études à faire – mais ça a été fait – sur des asymptomatiques à long terme, c'est de voir quelles sont leurs capacités de réponse vis-à-vis du VIH, leur CCR5, et certainement bien d'autres, parce qu'on ne peut pas croire qu'on a fait de façon exhaustive l'inventaire de tous les mécanismes par lesquels certaines personnes sont plus ou moins réfractaires à l'infection, ça c'est clair. D'autre part, il est bien évident que c'est toujours mieux d'avoir une bonne hygiène de vie à tous égards. Ceci étant la semaine dernière, j'ai vu un patient qui est venu me voir en me disant je suis séropositif, il y a un an je ne l'étais pas. Il a été contaminé par son ami. Pendant un an, il a vécu dans la plus parfaite insouciance, en continuant à mener son train train dans un ambiance comme avant, ni plus ni moins. Il est arrivé avec 150 CD4. En un an. Et 150000 de charge virale. Voilà. Ça c'est un exemple à l'opposé. Dans l'ensemble, c'est une affection lente qui évolue en plusieurs années, c'est la grosse bosse de la courbe de Gauss. Il y en a qui ont moins de chance, et il y en a qui ont plus de chance. Vous faites partie de ceux qui ont le plus de chance, et c'est très bien pour vous. Que vous ayez une bonne hygiène de vie, c'est encore mieux. Mais je crains malheureusement que ce ne soit pas tout à fait suffisant pour tout le monde.

Jacques Reynes : il y a une part de volonté aussi qui joue. Sur Montpellier, on a un programme d'entraînement physique, c'est quelque chose de très utile, et je crois qu'il y a vraiment beaucoup de personnes qui en ont bénéficié. C'est sûr qu'il faut une structure minimum. Il faut avoir un rencontre avec des gens de façon régulière, parce que vous savez que vous deviez y aller, c'est à la limite assez sympathique, c'est sûr qu'aller pédaler sur un vélo sans être un peu guidé, c'est pas nécessairement évident. Mais je crois que c'est bien. Autrement dit, il y a une part effectivement d'inégalité génétique, selon la souche virale en cause, etc ; Il y a aussi une part d'activité personnelle qui fait qu'on peut aussi aborder quelque chose et modifier un peu le cours des choses, en particulier pour ce qui est des complications métaboliques.

Bruno Marchou : à ce sujet, j'ai un de mes fils qui est parti à Boucoba, en Tanzanie, cette petite languette de pays qui est juste en dessous de l'Ouganda, qui est coincée entre les grands lac et le Rwanda Burundi. C'est un endroit où un monsieur Peter Duisberg, il y a quelques années avait trouvé qu'un certain nombre de sujets étaient séropositifs, en fait c'était des mauvaises sérologies, qui m'avait-on dit était croisées avec le paludisme. Il s'était rendu compte qu'en fait, séropo ou pas, il y en avait qui allaient bien, d'autres qui allaient mal et qu'en fait, c'était surtout dû à des conditions de malnutrition. C'est pas là où je veux en venir. Mon fils est arrivé dans cette région là, et le premier truc qu'il m'a dit, c'est « Tu es sûr que c'est le VIH, parce que ici on dit que c'est pas ça. » Donc vous voyez que l'idée reste que le VIH n'est pas tellement responsable. Clairement, il y a des multiples facteurs, comme dans toutes les maladies infectieuses, et évidemment, c'est mieux de mettre tous ses atouts de son côté, avec des programmes de prise en charge.

Jacques Leibovitch : il faut laisser aussi une chance aux angoissés aux obsessionnels et aux malades mentaux d'avoir la chance d'avoir un virus qui cohabite assez bien avec l'écosystème lymphoïde. Franchement, heureusement que c'est pas juste être un rapide progressateur ou un asymptomatique à long terme. C'est pas juste au sens de la morale, c'est distribué de façon totalement biologique et imprédictible. On ne sait pas trop. Il y a une grande partie, c'est la courbe de Gauss, et puis il y a des gens, 10 à 15% des gens ont une évolution lente, c'est à dire chez lesquels le virus n'induit pas une réaction pathogène. Il y a une espèce d'ignorance mutuelle ; en anglais, on dit ça pour les singes soutimougabés qui ont beaucoup de virus et beaucoup de CD4, ils disent l'ignorance est une bénédiction.

Conclusion

Hugues Fischer : l'heure est arrivée de conclure cette 41ème réunion publique d'information, je vous remercie d'être venus, je vous rappelle que vous avez à la sortie un certain nombre de documents. Et bien que M. Leibovitch ne soit pas d'accord avec moi, je voudrais vous encourager à signer la pétition pour soutenir l'ANRS, dans la mesure où à Act Up nous sommes convaincus que pour nous, c'est avant tout un signe politique, qui consiste à indiquer que les pouvoirs publics s'intéressent toujours à la question du sida et aux structures qui permettent la recherche contre cette maladie.

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

► internet

[http : //www. actupp. org/](http://www.actupp.org/)

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actupp.org/>**

réunion publique d'information

► la 21^{ème} RéPI d'Act Up-Paris aura pour thème :

la co-infection VIH-VHC

Elle se déroulera le mercredi 14 avril de 19H00 à 22H00 au Centre Wallonie Bruxelles.

01 49 29 44 82

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES JEUDI DE 14H00 A 18H00

► la revue de presse hebdomadaire d'act up-paris

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 1,52 € soit 10 F.

► pif, page des idées folles

La pif est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne.

La pif est ouverte à tous et à toutes.

► les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)

► avec le soutien de ensemble contre le sida

et de