

JOURNÉE DE RÉFLEXION SCIENTIFIQUE

**LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE
DE L'INFECTION PAR LE VIH****14 mars 2008**

La question du « meilleur » moment pour initier le traitement antirétroviral fait l'objet de débats récurrents. Alors qu'un nombre croissant de données scientifiques plaident pour une stratégie de mise sous traitement plus précoce, nous avons souhaité ouvrir le débat autour des enjeux qu'elle soulève.

Au niveau individuel, cette stratégie pourrait permettre préserver un meilleur « capital immunitaire », bénéfique aux personnes séropositives sur le plan clinique à court mais aussi à long terme, mais elle les exposerait aussi plus longtemps à des traitements dont on connaît mal la tolérance à très long terme. En termes collectifs, elle impliquerait en particulier de renforcer les efforts sur le dépistage précoce. Initier plus précocement un traitement antirétroviral pourrait également avoir un impact sur la réduction de la transmission du VIH, donc sur la dynamique de l'épidémie ; on parlera alors de « traitement altruiste ».

De nombreuses questions demeurent pour l'instant sans réponse, sur la tolérance au long terme des nouveaux antirétroviraux, le risque d'arriver plus rapidement à l'échec thérapeutique sévère, la modification du rapport des personnes séropositives à la maladie et au traitement ou le discours autour du traitement, mais également sur les évolutions à impulser aux dispositifs d'accompagnement et de soin des personnes séropositives.

Quels sont les obstacles que rencontrerait, « dans la vie réelle », la mise en œuvre d'une stratégie de mise sous traitement précoce ? Quelles sont les évolutions nécessaires du dispositif de dépistage à mettre en place et les écueils à anticiper ? Une emphase particulière doit-elle être portée sur la « reconnaissance » des signes d'appel de la primo-infection, par le médecin et par la personne ? Cette stratégie doit-elle être considérée comme un moyen de limiter les nouvelles contaminations par le VIH ? À quelles conditions et selon quelles modalités serait-ce acceptable ? Quelles sont les questions éthiques à prendre en compte ? Quel équilibre construire entre intérêts des personnes et intérêts de santé publique (droit au consentement et autonomie dans la décision thérapeutique notamment) ?

Nous souhaitons avoir pu contribuer à ce que l'ensemble des acteurs du système de soins et de la recherche et les pouvoirs publics anticipent les implications qu'auraient l'adoption d'une stratégie de prise en charge plus précoce, afin qu'elles ne menacent pas l'intérêt des malades.

Cette journée a rassemblé plus de 280 personnes (personnes atteintes, associatifs, chercheurs, soignants, institutionnels, politiques et industriels). Son Conseil scientifique était composé de Françoise Barré-Sinoussi, Marc Dixneuf, Catherine Dollfus, Claudine Duvivier, Laurence Meyer, Rafick-Pierre Sékaly, Bruno Spire, Mark Wainberg.

Sommaire

Ouverture	p. 3
Hugues Fischer, Act Up-Paris, TRT-5	
Fondamentaux pour la réflexion	p. 4
Évolution des recommandations françaises en matière d'initiation de traitement,	p. 4
Jean-François Delfraissy	
La prise en charge précoce aujourd'hui : quand commence-t-on un traitement ?	p. 6
Dominique Costagliola	
Physiopathologie et immunologie, réaction du système immunitaire à l'infection par le VIH,	p. 9
effets propres du VIH, Laurence Weiss	
Questions d'éclaircissement	p. 11
Débuter un traitement tôt : bénéfices et risques (aspects cliniques et virologiques, efficacité et tolérance)	p. 12
Quelle prise en charge de la primo-infection ? Données de la cohorte PRIMO,	p. 12
Laurence Meyer	
Prise en charge précoce : données des cohortes AQUITAINE,	p. 15
Charlotte Lewden	
Prise en charge précoce du nouveau-né infecté,	p. 17
Tessa Goetghebuer	
L'impact de la toxicité des médicaments sur l'initiation du traitement : retours sur les craintes, les pratiques et les avancées. Point de vue soignant, Daniel Vittecoq	p. 19
Questions d'éclaircissement	p. 21
Débat : implications sur les pratiques cliniques et l'adhésion aux stratégies thérapeutiques	p. 22
Enjeux collectifs de la prise en charge précoce	p. 30
Quelles nouvelles approches du dépistage au regard d'une prise en charge plus précoce?	p. 30
Michel Ohayon	
Questions d'éclaircissement	p. 31
Prise en charge précoce et transmission du VIH,	p. 32
Christine Rouzioux	
Questions d'éclaircissement	p. 33
Aspects économiques : comment évaluer le rapport coût-bénéfice (coût-efficacité) d'une prise en charge précoce ?	p. 35
Sandrine Loubière	
Questions d'éclaircissement	p. 36
Table ronde : prise en charge précoce du VIH/sida et politiques publiques de santé	p. 37
Conclusion	p. 46
Hugues Fischer, Act Up-Paris, TRT-5	

Ouverture

Hugues Fischer (Act Up-Paris, TRT₅)

Il y a 27 ans, lorsqu'on a découvert le sida, l'espérance de vie des personnes se comptait tout au plus en mois. L'infection se révélait à travers des maladies opportunistes, chez des malades dont la dégradation immunitaire apparaissait d'un coup. Après les premières découvertes scientifiques, on a compris qu'entre l'infection et ce que l'on a appelé le stade sida, il pouvait se passer des années pendant lesquelles l'immunité était assez forte pour résister au virus. Au même moment est arrivé l'AZT. L'état de dégradation des personnes diagnostiquées à cette époque rendait évident l'intérêt de proposer immédiatement cette option thérapeutique. Mais rapidement, la question de l'évaluation des bénéfices et des risques de l'utilisation des premiers antirétroviraux s'est posée. D'un côté, la dégradation de l'immunité des personnes séropositives sans traitement était inéluctable et inquiétante, d'un autre, la toxicité de l'AZT et des premiers antirétroviraux employés à forte dose était très difficile à supporter par les malades. Ainsi, dès « l'invention » de la prise en charge médicale du VIH, les discussions se sont ouvertes autour d'une question qui, malgré l'évolution des thérapies, demande sans cesse à être reprise : Quand faut-il démarrer le traitement antirétroviral ?

Le premier essai clinique destiné à apporter une réponse à cette question est resté célèbre et emblématique à plus d'un titre. C'était l'essai Concorde, qui a débuté en janvier 1989 et dont les résultats ont été publiés en avril 1993. Leur interprétation, j'en suis sûr, pourrait animer, aujourd'hui encore, de passionnants débats et doit rappeler des souvenirs à plus d'un parmi nous. Sont ensuite arrivées les anti-protéases et, avec elles, la prolongation de la vie des personnes vivant avec le VIH et le commencement de la reconstitution immunitaire. Tout un débat à reprendre à zéro... La toxicité des traitements était toujours plus forte et il était difficile pour un séropositif d'envisager un traitement alors qu'il se sentait plutôt bien et savait qu'il se trouverait malade en le démarrant. Progressivement, les choses se sont compliquées avec des concepts bien connus aujourd'hui, et que je citerai sans entrer dans le détail : effets secondaires, observance, résistance, charge virale, lipodystrophies, nombre de CD4, dosage plasmatique, échappement, indétectabilité, tropisme.

La première vague des HAART¹, qu'on a banalisé en français sous le terme trithérapie, s'était initialement accompagnée d'une limite d'attente pour démarrer les traitements, sur la base d'un critère immunologique – le seuil fatidique des 200 CD4. Avec l'accumulation de connaissances sur le devenir des personnes vivant avec le VIH, cette limite n'a cessé d'être réévaluée. À 200, il faut démarrer. À 350, on commence à envisager de se préparer à démarrer. À 200, il faut absolument avoir démarré. À 350, il faut vraiment être prêt à envisager de démarrer. À 350, il faut envisager de démarrer sans tarder. À 200, c'est déjà trop tard. À 350, on envisage de dire que c'est la limite pour démarrer.

D'études en recommandations, de conférences en nouvelles molécules, les termes du débat se modifient. De nouveaux éléments viennent alourdir les plateaux de la balance bénéfices-risques. Une fois de plus, nous allons rouvrir cette discussion puisqu'elle est au cœur de cette journée annuelle que nous avons décidé de consacrer à la prise en charge précoce de l'infection par le VIH. Beaucoup de connaissances nouvelles permettent de reposer cette question déterminante sous des angles nouveaux. C'est ce qui nous a amenés, avec l'aide de notre comité scientifique, précisément constitué de quelques-uns parmi celles et ceux qui sont à l'origine des nombreux éléments nouveaux dans ce débat, à nous intéresser à deux aspects :

- d'une part, la question traditionnelle basée sur l'analyse des bénéfices et des risques individuels, à savoir : quel intérêt y a-t-il, pour une personne, à démarrer un traitement tôt ?
- d'autre part, peut-on ou doit-on aussi poser la question en termes collectifs ? Autrement dit, qu'est ce qu'un traitement plus précoce pourrait changer au cours de l'épidémie ? Cette dimension a émergé récemment autour du risque de transmission du VIH par une personne sous traitement ayant une charge virale contrôlée², mais elle est présente dans toutes les questions qui lient des enjeux individuels aux préoccupations collectives – autant dans la dimension de l'accès aux soins de tous que celle des aspects éthiques qui surgissent immédiatement quand on pose une telle question.

1. Highly Active AntiRetroviral Therapy, soit en français Traitement antirétroviral hautement actif.

2. Depuis la publication par l'Office fédéral suisse de la santé publique, en janvier 2008, du document intitulé « Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle » et d'un certain nombre d'autres travaux de recherche, le débat sur l'impact d'un accès généralisé aux antirétroviraux sur la dynamique globale de l'épidémie est devenu central dans les discussions entre les acteurs de la lutte contre le sida.

Fondamentaux pour la réflexion

Modération : Michel Repellin (Actions Traitements, TRT-5)
et Hicham M'Ghafri (AIDES, TRT-5)

Évolution des recommandations françaises en matière d'initiation de traitement

Jean-François Delfraissy, chef du service Médecine interne et maladies infectieuses de l'hôpital de Bicêtre, et Directeur de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)

S'appuyant sur les données des différents rapports d'experts, Jean-François Delfraissy, qui a dirigé cette publication en 1999, 2000, 2002 et 2004, présente l'évolution au cours du temps des recommandations françaises en matière d'initiation du traitement antirétroviral en fonction de l'état des connaissances scientifiques.

Historique des recommandations

1990-98 : initiation du traitement à des niveaux de CD4 de plus en plus élevés et introduction de la charge virale

Les premières recommandations, initiées par le Ministère de la santé, ont été faites dès 1990. De 1990 à 1998, période durant laquelle le rapport d'experts a été piloté par Jean Dormont, sont présentes des notions comme le niveau de CD4 et la charge virale, qui apparaît à partir de 1996. Globalement, on part d'indications très basses en termes de déficit immunitaire en 1990. Puis la courbe monte, et on aboutit en 1998 à des indications très larges, avec une indication de la charge virale : un niveau seuil de CD4 de 500 et une charge virale de 100 000 copies. La courbe du niveau de CD4 auquel il est recommandé d'initier un traitement monte au cours de cette décennie – période des résultats de l'essai Concorde, de l'arrivée des trithérapies et de l'apparition d'un nouveau marqueur, la charge virale plasmatique.

1999-2004 : les niveaux de CD4 pris en compte pour débiter le traitement sont abaissés

De 1999 à 2002-2004, la courbe descend – j'étais alors responsable du rapport. Globalement, c'est à ce moment qu'on commence à discuter des effets secondaires et des problèmes de résistance. Les indications thérapeutiques se situent bien sûr à des taux inférieurs à 200 CD4, mais aussi jusqu'à 200-350. La charge virale, qui était un élément très dominant sur la période 1998-1999-2000, le devient beaucoup moins en 2002 et 2004.

2006 : débiter le traitement entre 200 et 350 CD4

Le rapport est rédigé sous la direction de Patrick Yéni. Les indications de mise sous traitement se situent entre 200 et 350, le traitement n'est pas recommandé entre 350 et 500, sauf cas particulier, lorsque la charge virale est supérieure à 100 000 copies.

Recommandations internationales de janvier 2008 : pas de modifications majeures – les recommandations françaises n'ont pas encore été publiées

L'indication de début de traitement se situe toujours dans cette zone autour de 350 CD4. Le groupe d'experts français avait initialement parlé de cette valeur de 350 comme nouveau seuil de recommandation, mais il n'y a aucune donnée scientifique solide à 350 CD4. Il y a les données des études de cohortes européennes, mais ceci reste assez fragile en termes de données réellement acquises.

Initiation plus précoce du traitement

Il est frappant de voir que ce qui a dominé jusqu'ici dans la discussion « pour » ou « contre » l'initiation plus précoce du traitement, c'est l'approche individuelle, avec les problèmes de résistance, de transmission de virus résistants, et d'effets secondaires. Une approche plus large, au niveau de la population suscite actuellement un débat très vif : elle correspondrait davantage à une vision de santé publique, qui prendrait notamment en compte la réduction éventuelle du risque de transmission que permet la mise sous traitement.

Quelques réflexions

L'essai international START, auquel participera l'ANRS et donc les équipes françaises, va débiter dans les mois qui viennent. Il posera la question d'une initiation plus précoce du traitement, en l'absence d'un déficit immunitaire chez les personnes ayant un nombre de CD4 supérieur à 500. Cet essai a un côté très académique, et il faudra attendre quatre ou cinq ans pour avoir des résultats, mais il pourra fournir des données utiles.

Pour des raisons qui ne sont pas seulement médicales mais également stratégiques et économiques, le critère

Quand débiter le traitement antirétroviral? Recommandations du groupe d'experts (1)

	1990	1993	1996	1997	1998
CD>500	-	-	-	+/-	+/-
350-500	-	-	+/-	+	+
200-350	-	-	+	+	+
<200	+	+	+	+	+
Charge virale	ND	ND	>30 000	>100 000	>100 000

Légende : « +/- » signifie qu'il est possible de se poser la question de l'initiation du traitement , « + » qu'il est recommandé de le débiter, « - » que le traitement n'est pas indiqué.

Quand débiter le traitement antirétroviral? Recommandations du groupe d'experts (2)

	1999	2000	2002	2004	2006
CD>500	-	-	-	-	-
350-500	+/-	+/-	-	+/-	+/-
200-350	+	+	+/-	+	+
<200	+	+	+	+	+
Charge virale	>10 000	>30 000	>100 000	>100 000	élevée

Initiation plus précoce des traitements : arguments « pour »

- Maintenir un taux plus élevé de CD4 et prévenir les risques d'atteinte potentiellement irréversibles du système immunitaire ;
- Diminuer le risque de survenue de complications associées au VIH qui peuvent survenir pour des CD4>350/mm3 (tuberculose, LMNH, Kaposi, neuropathie périphérique, tumeurs associées à HPV, atteinte cognitive du VIH) ;
- Diminuer le risque de survenue d'événements non liés au VIH, événements cardio-vasculaire, atteinte rénale ou hépatique, cancer non lié au VIH et infections ;
- Diminuer le risque de transmission du VIH avec impact en santé publique.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents
Department of Health and human Services. January 29, 2008.

Initiation plus précoce des traitements : arguments « contre »

- Risque des effets secondaires liés au traitement ;
- Développement de résistance en cas de réplication virale persistante, réduisant les options thérapeutiques ultérieures ;
- Moins de temps pour le patient pour se familiariser avec le VIH et ses traitements et pour le préparer à l'observance ;
- Augmentation de la durée sous traitement, avec une augmentation du risque de fatigue liée au traitement ;
- Risque de transmission de virus résistants en cas de contrôle imparfait de la réplication virale.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents
Department of Health and human Services. January 29, 2008.

retenu jusqu'à présent est de débiter le traitement quand les CD4 sont inférieurs à 200 dans les pays du Sud. Les différentes études – en particulier l'étude ART-LINC – montre une surmortalité dans les études de cohorte thérapeutiques dans les pays du Sud par rapport à celles des pays du Nord, et en particulier dans les six premiers mois – ce qui est lié au fait que l'immense majorité des traitements dans ces cohortes ont été débutés chez des personnes ayant des CD4 inférieurs à 100. L'étude ANRS TEMPRANO, pilotée par Xavier Anglaret, va bientôt débiter en Côte d'Ivoire. À ma connaissance, c'est le seul essai, pour l'instant, qui pose la question « quand traiter ? » mais aussi « quand débiter le traitement dans une population d'un pays du Sud ? », et celle de l'intérêt ou non d'une prophylaxie contre la tuberculose.

La discussion autour du traitement précoce n'est-elle pas un peu académique en France ? Dans ce pays, l'immense majorité des patients est traitée par traitement antirétroviral, la grande majorité d'entre eux à un niveau de CD4 supérieur au niveau de déficit immunitaire et enfin, la grande majorité des personnes traitées est indétectable sous six mois. L'enjeu de « quand débiter le traitement ? » n'est-il pas en partie derrière nous puisque les personnes ont déjà un contrôle de la charge virale ?

Une proportion importante de patients – autour des 35 à 40% de ceux qui ont une charge virale indétectable, tout passé confondu, puisqu'il y a évidemment des histoires très hétérogènes – a un niveau de CD4 inférieur à 500, alors même que ces patients ont une charge virale parfaitement contrôlée. Nous devons prendre en compte un troisième acteur : le temps. Nous entrons là dans la notion

de prise en charge individualisée. À côté des CD4 et de la charge virale d'ARN plasmatique, il y a finalement la constitution du réservoir. Derrière une charge virale plasmatique indétectable, nous avons des patients avec un réservoir en termes d'ADN proviral plus haut ou, au contraire, plutôt bas, et ce en fonction d'une série d'historiques.

Dernier point, les dernières études de cohortes ANRS, en particulier Aquitaine et APROCO, menées par Geneviève Chêne, apportent des résultats fort intéressants. Il y a une différence en terme de mortalité et morbidité selon que les patients VIH sous traitement ont des CD4 supérieurs ou inférieurs à 500.

Je veux donc conclure en vous demandant : la vraie question est-elle aujourd'hui « quand débiter ? » ou plutôt « quels sont les nouveaux objectifs du traitement ? Qu'attend-on du traitement antirétroviral sur le long terme de la prise en charge d'une maladie chronique ? ». L'enjeu n'est-il pas de se poser la question d'une restauration qualitative du système immunitaire supérieure à celle qu'on attend par une simple mesure des CD4 ? Ceci renvoie évidemment aux interrogations actuelles des cliniciens sur le caractère chronique de la maladie « VIH » et la prise en compte du vieillissement – vieillissement cellulaire prématuré, ou oncogène, par exemple. Il y a bien sûr une relation entre le fait qu'on obtient ou pas des CD4 supérieurs à 500 et le moment où on débute le traitement. Mais la nouvelle question que nous devons nous poser est peut-être de savoir comment on fait passer les patients au-dessus de 500 CD4. α

La prise en charge précoce aujourd'hui : quand commence-t-on un traitement ? (2002-2007)

Dominique Costagliola, directrice de l'unité U720 « Epidémiologie clinique et thérapeutique de l'infection à VIH (Inserm et Université P. et M. Curie) et responsable de la base française hospitalière.

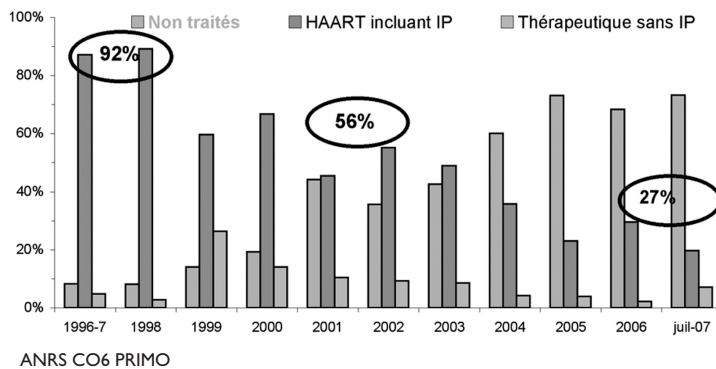
En France, la mise sous antirétroviraux se fait plus tardivement que ce que préconisent les recommandations. Dominique Costagliola présente les critères qui fondent ces recommandations. Elle analyse ensuite les phénomènes qui expliquent ce décalage.

Prise en charge à la primo-infection

Pour réfléchir à la question du traitement « précoce », il faut dire un mot des patients pris en charge en primo-infection. En France, selon la dernière estimation faite au sein de l'AC 23 chargée d'étudier la dynamique des épidémies d'hépatites et de VIH à l'ANRS, avec l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), on compte 5200 nouveaux infectés par an. Avec Laurence Meyer, nous avons fait un

travail de croisement des données de la base hospitalière française des personnes infectées par le VIH (FHDH) avec les données de la cohorte PRIMO. Ceci nous a permis d'estimer qu'environ 300 patients sont repérés au stade de la primo-infection – soit 6% des nouveaux infectés – pour lesquels peut être discutée la mise sous traitement. Pour traiter réellement cette question du traitement précoce, il faudrait donc commencer par dépister bien plus de personnes.

Traitement dès la primo-infection



Ces personnes repérées en primo-infection ont-elles été traitées rapidement ? Que s'est-il passé au fil du temps, en terme de prise en charge ?

Pendant la période qui correspond au début des HAART, la réponse était presque toujours oui, avec 92% de personnes traitées en primo-infection. Vers le milieu des années 2001-2002, alors que les recommandations sont les moins « agressives », ce chiffre tombe à 56%. Plus récemment, seul un quart environ des personnes est traité dès ce stade.

Patients pris en charge à un niveau de CD4 permettant le choix

Quand commence-t-on ?

« Avoir le choix » peut se définir de deux façons différentes. Pour une première définition, j'ai regardé les patients inclus dans la base qui avaient un taux de CD4 supérieur à 350 – puisqu'on a rarement recommandé de traiter ceux qui un taux de CD4 de plus de 350, ces patients avaient donc un choix. On observe un pic en 1998 autour de 420 CD4 comme taux médian de mise sous traitement. Ce taux a baissé sur la période 2000-2002. Il se situe maintenant autour de 300 CD4.

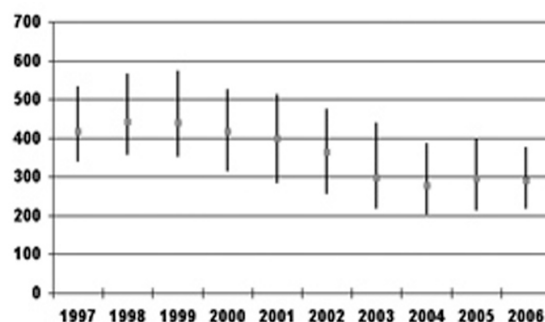
Légende de l'image : Les petits carrés représentent la médiane des CD4 au moment de la mise sous traitement pour des patients qui, lors du premier recours aux soins, avaient plus de 350 CD4. Le terme « médiane » signifie que 50% des personnes sont traitées avec un taux de CD4 plus bas et 50% avec un taux de CD4 plus élevé que la valeur indiquée par le carré. Les extrémités des barres représentent le 25ème et le 75ème percentile : plus elles sont éloignées, plus il y a de diversité dans ce qui est fait.

Pour une seconde définition, nous avons regardé les facteurs associés au fait de démarrer précocement chez des patients ayant le choix – des patients qui ne sont pas tout de suite malades et

traités dès la première ou la deuxième consultation. On part de 21 521 patients inclus sur la période 1997-2000, ce qui donne 4 270 patients pour lesquels on a le choix. Il y avait peu de raisons d'être exclu de l'analyse : avoir un sida déclaré, ou être mis sous traitement presque immédiatement. Mais, finalement, seul un patient sur quatre (ou cinq) correspondait à ce que nous définissions comme « avoir le choix ».

Le déterminant le plus important par rapport au démarrage du traitement est le groupe de transmission. Il n'y a pas de différences sur le taux de CD4 auquel sont mis au traitement les patients des groupes « hétérosexuels », « toxicomanes » ou « autres ». En revanche, pour tous ces groupes, la mise au traitement intervient à des taux de CD4 un petit peu plus bas – autour de 300 – que pour les patients homosexuels chez qui il est plus proche de 400.

Patients pris en charge à un niveau de CD4 permettant le choix (CD4 ≥ 350/mm³)



Analyse des conséquences de la mise au traitement lorsque le choix est possible

21 521 patients de 15 ans et plus inclus dans la base entre le 01/01/1997 et le 31/12/2000 :

- 3 758 patients exclus car suivi < 6 mois.
- 3 423 patients exclus cas sida en antécédent, à l'inclusion et/ou au cours des 3 premiers mois de suivi.
- 9 296 patients exclus car traitement au cours des 3 premiers mois de leur suivi.
- 742 patients exclus car traitement débuté dès leur 2ème consultation.
- 32 patients exclus car ARVs débutés dans le cadre d'un protocole en double aveugle.

4 270 patients.

Fardet et al, HIV Med. 2006 Nov;7(8):520-9.

Quel impact en terme de réponse au traitement ?

Légende de l'image : le premier pourcentage correspond au pourcentage de patients qui connaît une augmentation du taux de CD4 de plus de 100. Le second est le pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 500 copies.

Réponse immuno-virologique

3 ans après la prescription d'ARVs, le pourcentage de patients ayant augmenté le taux de CD4 de plus de 100/mm³ et étant passé sous le seuil des 500 copies/ml était respectivement de :

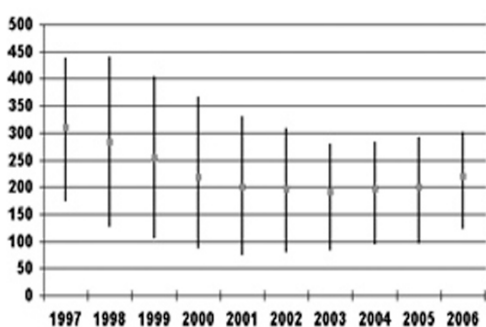
- 89 et 91% pour les hommes homosexuels.
- 84 et 87% pour les hommes hétérosexuels.
- 83 et 83% pour les femmes hétérosexuelles.
- 82 et 79% pour les hommes UDIV.
- 80 et 70% pour les femmes UDIV.

La réponse immuno-virologique est meilleure chez les patients homosexuels par rapport aux hétérosexuels (on ne sait pas si cela est lié au fait qu'ils sont traités plus tôt ou s'ils sont plus observants). Les patients toxicomanes (UDIV) ont une moins bonne réponse virologique.

Dans les faits, quand commence-t-on ? Pourquoi et avec quelles conséquences ?

Cette analyse concerne tous les patients confondus, sauf ceux en primo-infection, qui ne sont pas très nombreux, et les femmes enceintes dont les conditions de mise au traitement sont un peu différentes.

Dans les faits, quand commence-t-on ?



Le pic des taux de CD4 à la mise au traitement se situe, en 1997, autour de 300 CD4. Il baisse ensuite jusqu'en 2000 puis se maintient sur la période 2000-2005. Il y aurait une remontée en 2006 (ces données ne sont pas tout à fait complètes), ce qui est peut-être lié au fait qu'entre les recommandations de 2004 et celles de 2006, il y a eu une incitation à traiter un peu plus tôt. On observe une grande variabilité en 1998-1999, qui se ressert par la suite. La période pendant laquelle on avait en même temps la trithérapie très tôt et des gens qui

arrivaient tard montre davantage de diversité d'attitude. À l'heure actuelle, on essaie de suivre les recommandations pour les patients pour lesquels on a le choix. Les patients qui arrivent tard (diagnostiqués mais pas suivis ou pas diagnostiqués), de fait, sont mis au traitement tard. L'arrivée des traitements a eu pour effet de beaucoup diminuer la part de personnes qui se savaient séropositives et n'étaient pas suivies. En revanche, la proportion de personnes qui ignorent leur séropositivité au moment où elles arrivent à l'hôpital et sont déjà malades a, elle, plutôt augmenté après 1996. Quand ils arrivent, ces patients vont être traités très rapidement. Plus de 95% sont sous traitement dans les 6 mois qui suivent le premier recours. La prise en charge tardive implique un sur-risque de décès extrêmement important, surtout au cours des 6 premiers mois, qui persiste très longtemps. Que constate-t-on concernant les patients qui connaissent leur séropositivité et n'étaient pas pris en charge ? Dans la cohorte hospitalière (la base française), un patient perdu de vue est un patient qui n'est peut-être plus dans le soin et qui va peut-être réapparaître avec des CD4 bas. Le taux de perdus de vue est particulièrement élevé quand le diagnostic est récent. Un certain nombre des patients diagnostiqués disparaissent pour ne se représenter que tardivement.

Ces phénomènes n'existent-ils qu'en France ? Un travail fait au Royaume-Uni (cf. présentation de Andrew Phillips, CROI 2008) s'est intéressé aux raisons pour lesquelles les patients décédaient encore du sida en 2005. Dans 40% des cas, c'est parce qu'ils sont arrivés tardivement, dans 6% des cas, ils se savaient séropositifs, avaient disparu des soins et étaient revenus trop tard. Ainsi, plus de la moitié des décès pour sida s'expliquent par les mêmes phénomènes que ceux que j'ai décrit en France.

Conclusions

Le choix du début du traitement nécessite :

- d'étendre le dépistage. Parce que le problème concerne davantage les patients séropositifs qui ne sont pas pris en charge, que ceux qui le sont (tout n'est pas parfait pour ces derniers, mais nous sommes sur la bonne voie),
- de faciliter le lien avec la prise en charge après diagnostic,
- de développer les liens entre le patient et l'équipe soignante pendant l'année qui suit le diagnostic pour éviter la perte de vue,
- d'évaluer des stratégies thérapeutiques permettant une remontée rapide des CD4 chez les patients pris en charge tardivement pour diminuer le sur-risque constaté.

Sans ces mesures, le débat sur quand traiter reste quelque peu académique pour une grande proportion des personnes infectées ! q

Physiopathologie et immunologie, réaction du système immunitaire à l'infection par le VIH, effets propres du VIH

Laurence Weiss, département d'immunologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, et unité de régulation des infections rétrovirales de l'Institut Pasteur

Les événements qui se produisent extrêmement précocement après l'infection, notamment la déplétion des T CD4 et l'activation du système immunitaire, conditionnent l'évolution naturelle de la maladie.

Les cellules cibles de l'infection sont essentiellement :

- Les **lymphocytes T CD4+**, qui représentent plus de 90 % des cellules infectées,
- Les **monocytes / macrophages**, qui représentent 5 à 7 % des cellules infectées – ces cellules sont à la fois des cellules réservoirs qui contiennent du virus et des cellules productrices de virus,
- Les **cellules dendritiques**, qui sont importantes pour présenter l'antigène et induire des réponses spécifiques du système immunitaire, représentent moins de 1% des cellules infectées. Elles jouent un rôle essentiellement dans le transport du virus et donc sa dissémination dans l'organisme.

Après l'épisode de primo-infection, on note un pic de

réplication virale. La réponse des lymphocytes T CD8 est assez précoce : elle précède l'apparition des anticorps. On peut donc penser que ce sont les lymphocytes, et en particulier les T CD8, qui permettent de contrôler la multiplication virale à ce stade.

Meilleure connaissance des événements précoces lors de la primo-infection VIH

Les données que je présente ici concernent les premiers jours ou premières semaines après l'infection. Quand on parle de prise en charge précoce, on est en fait loin des événements précoces qui suivent la primo-infection.

Ces événements sont les suivants :

- Infection massive et déplétion précoce des T CD4+ dans certains compartiments muqueux comme la muqueuse intestinale ;
- Établissement des réservoirs viraux extrêmement précocement ;
- Corrélation entre l'intensité de l'activation lymphocytaire T généralisée et la progression vers le SIDA. Le degré avec lequel le système immunitaire est activé, en partie probablement directement par le virus, corréle la progression vers le sida.
- Identification du rôle de facteurs innés (ce que l'on appelle l'*immunité naturelle*, qui est immédiatement présente et n'a pas besoin de mémoire, de reconnaître l'antigène et de cellules spécifiques pour être efficace) dans le contrôle de l'infection.

L'immunité innée intervient dans les minutes et les jours qui suivent une infection par un micro-organisme. L'immunité adaptative ou spécifique prend, elle, plus de temps pour se mettre en place parce qu'elle implique tout un mécanisme d'activation des cellules spécifiques capables de reconnaître le virus.

On sait maintenant que les cellules Natural Killer jouent un rôle dans le contrôle de l'infection VIH et sont capables d'être le relais pour activer, entre autre, l'immunité spécifique.

L'image suivante montre qu'il y a un pic de réplication virale extrêmement précoce après l'infection par le VIH. Très précocement,

Réponse immuno-virologique au traitement

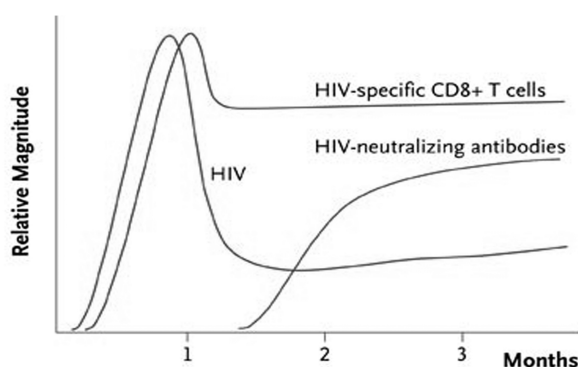
Primo-infection

Virémie plasmatique +++
Dissémination virale
Stockage du VIH dans les tissus lymphoïdes

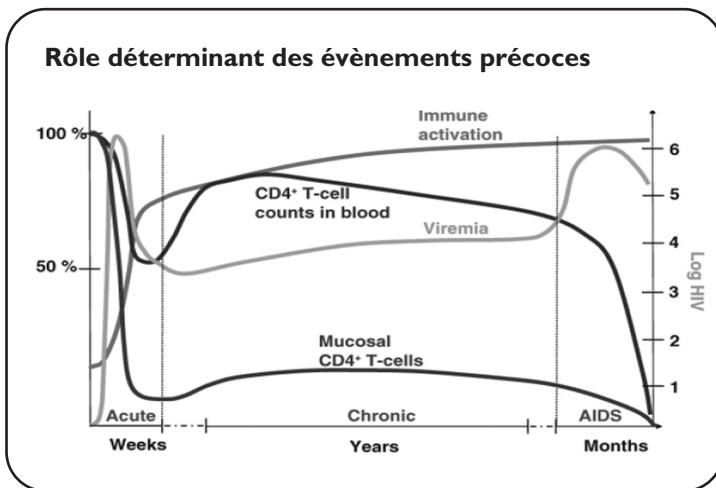
Réponses immunes anti-VIH

Diminution de la virémie plasmatique
Équilibre viro-immunologique

Réponses immunes spécifiques anti-VIH



Hohnston M. & Fauci A. N. Enol. J. Med. 2007



En résumé :

- En l'absence d'infection, production et destruction de T CD4 s'équilibrent ;
- Pendant la phase initiale de l'infection, il y a davantage de destruction de T CD4 mais la production compense la destruction accrue, le niveau des T CD4 se maintient ;
- Pendant la phase tardive, il y a évolution vers le déficit immunitaire. On observe un déséquilibre entre production et destruction, d'où une diminution progressive des lymphocytes T CD4.

Déficit immunitaire quantitatif et qualitatif

il y a également une déplétion des cellules CD4 dans les compartiments muqueux, et en particulier dans le tube digestif, ainsi qu'une activation généralisée du système immunitaire. La déplétion des CD4 est plus importante lors de la primo-infection puis il y a une légère remontée quand le virus est contrôlé.

L'apport des modèles chez l'homme et le singe

On sait maintenant qu'il y a une corrélation entre le type de réponse qui s'établit précocement quand le virus pénètre l'organisme et l'évolution ultérieure. Chez le singe d'Afrique, qui est un hôte naturel du VIH, le virus se multiplie sans que le singe soit malade. Il a une résistance au sida parce que, précocement, des marqueurs anti-inflammatoires empêchent l'activation. Il existe des modèles humains de l'infection à VIH et simiens de l'infection des macaques. Soit il y aura une évolution vers une activation très généralisée qui va induire le sida – chez l'homme comme chez le macaque –, soit il y aura une réponse qui va être plutôt protectrice, effectrice. Et c'est ce qui est observé chez les patients non progressifs à long terme ou les patients appelés « HIV Controllers » qui ont été plus récemment décrits. L'évolution peut être différente selon les individus. La charge virale est plus ou moins bien contrôlée après la primo-infection, et les T CD4 vont plus ou moins diminuer après la phase de primo-infection.

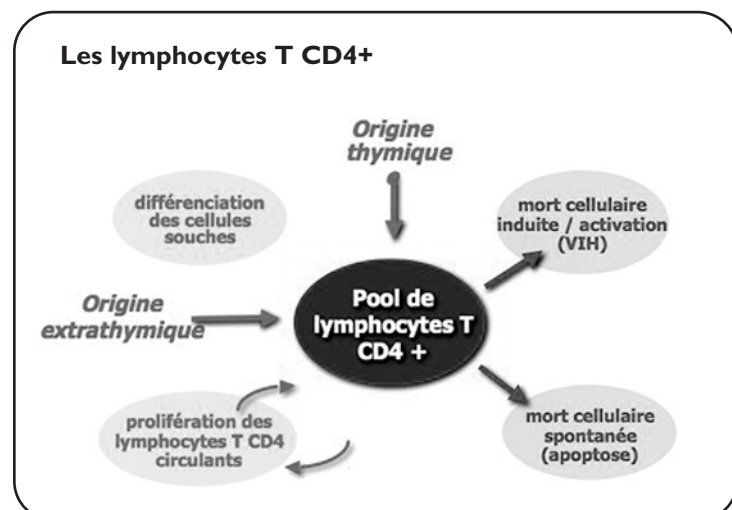
De quoi dépend le pool des lymphocytes T CD4 ?

Le pool des lymphocytes T CD4 va être alimenté par de la différenciation des cellules souches et de la prolifération (multiplication des T CD4). Il va diminuer par la mort cellulaire, soit spontanée par apoptose, soit induite par le virus et augmentée par l'activation. C'est aussi pour cette raison que l'activation induit une baisse des T CD4.

D'une part, le nombre de T CD4 va baisser du fait de plusieurs mécanismes. D'autre part, il y a une altération des fonctions, non seulement des lymphocytes T CD4 mais aussi d'autres cellules comme les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8, les cellules Natural Killers. Maintenir de bonnes fonctions des lymphocytes T CD4 peut être un objectif du traitement précoce. Ce d'autant qu'on sait que même un taux de CD4 élevé peut parfois révéler des anomalies qualitatives des lymphocytes T CD4. L'association de déficits qualitatifs et quantitatifs va être variable d'un sujet à l'autre, de même que le sera l'expression de la maladie.

Facteurs associés à la non progression ou au contrôle de l'infection VIH

Certains facteurs sont génétiques comme le phénotype HLA. On sait, par exemple, que les phénotypes HLA B27 et B57 sont plus fréquemment associés à la non progression, voire au contrôle. Le génotype CCR5 est important car le CCR5 est un co-récepteur de l'entrée du virus. Ensuite, le type de réponses immunitaires induites chez l'hôte conduira à une infection plus ou moins bien contrôlée.



Conclusion

Nous savons que ce sont les événements tout à fait précoces en terme de jours, et éventuellement de semaines, qui vont conditionner l'évolution naturelle de l'infection. L'immunité innée et l'immunité spécifique jouent un rôle et la balance entre les réponses effectrices pour lutter contre la réplication du virus et les réponses régulatrices va permettre ou non un contrôle de l'activation généralisée. Ceci va influencer par la suite l'évolution de l'infection. Enfin, on sait maintenant l'importance et la persistance de la déplétion CD4, en particulier dans le compartiment muqueux. α

Questions d'éclaircissement

Jean-Michel Dariosecq : Tout ce qu'on a entendu ce matin, et probablement ce qu'on entendra dans la journée, se situe dans un seul et même paradigme : celui du traitement continu à vie – celui qui intéresse le plus les firmes pharmaceutiques. En théorie, il n'est pas le seul. On peut aussi parler du traitement intermittent. Les essais ont pour l'instant été négatifs. Arrêter le traitement avec des délais imposés, fixes, d'une semaine ou de plusieurs mois, pour le reprendre ensuite, ça ne marche pas. Un essai plus récent, l'essai SMART, dans lequel on arrêta le traitement et on le reprenait en fonction des CD4 était intéressant tout de même. Malheureusement, les seuils étaient bas : c'était justement 350 et 500 ; cela marchait moins bien que le traitement continu. Il reste encore une hypothèse à tester : le traitement intermittent pour maintenir des CD4 – je prend un chiffre au hasard, mais exprès un peu provocateur –, pourquoi pas par exemple entre 700 et 1000. Qu'est-ce qui nous prouve aujourd'hui, puisqu'on n'a pas de données, que ce ne serait pas beaucoup mieux à la fois du point de vue de l'observance, des effets indésirables, de l'efficacité à long terme et du point de vue économique ? Qui se décidera à faire cet essai SMART bis ?

Dominique Costagliola : Un essai (ANRS 141 « TIPI »), en discussion à l'Action coordonnée « 5 », traite de cette question.

Une spécialiste dans la salle complète : C'est un essai « traitement précoce intermittent » qui alternera six mois avec traitement, six mois sans. On procédera à des interruptions fixes avec un critère de sécurité de reprise du traitement si les CD4 passent en dessous de 400. L'idée est de réaliser un essai « preuve de concept » pour voir si on peut avoir une stabilité immunologique avec ce type de stratégie. Peut-on conserver ses CD4 en faisant ces alternances de traitement sur six mois ?

Maxime Journiac (ancien membre du TRT-5) :

On parle beaucoup de l'importance de récupérer des CD4 au-dessus de 500, mais plus du tout du rapport CD4/CD8 qui me semble important puisqu'on voit qu'avec des CD4 à 500, on peut avoir des rapports complètement différents. On voit même des gens qui ont des hyperlymphocytoses et se retrouvent avec des CD4 au dessus de 1500. Que valent ces 1500 ? Est-ce du dollar ou de l'euro ?

Dominique Costagliola : Xavier Duval et Marguerite Guiguet ont fait un travail dans la base française hospitalière, dans lequel on regarde si, indépendamment des CD4 et de la charge virale, le rapport CD4/CD8 ou le pourcentage de CD4 prédisent la survenue d'une infection classant sida. La réponse est oui, dans un cas comme dans l'autre. On peut se retrouver avec plus de 500 CD4 mais un mauvais rapport ou un pourcentage bas de CD4 : à ce moment-là, on aura plus de risque de développer une infection classant sida que quelqu'un qui a moins de 350 et un bon rapport. Et cela est vrai pour toutes les infections classantes. α

Débuter un traitement tôt : bénéfices et risques (aspects cliniques et virologiques, efficacité et tolérance)

Modération : Miguel de Melo (Arcat, TRT-5) et Caroline Gasiglia (Actions Traitements, TRT-5)

Quelle prise en charge de la primo-infection ? Données de la cohorte PRIMO

Laurence Meyer, Unité mixte de recherche U822 Santé reproductive, sexualité, infection à VIH, Epidémiologie, démographie et sciences sociales, Inserm-Ined-Paris XI

En l'absence de résultats issus d'essais randomisés attendus pour 2009, des études ont été menées dans la cohorte PRIMO pour évaluer l'intérêt d'une mise sous traitement dès la primo-infection.

Je vais parler de la précocité en terme de délais depuis la contamination, en situation clinique. Ici il ne s'agit pas de jours ou de minutes, mais de semaines. Les patients de la cohorte PRIMO sont recrutés pour 50% d'entre eux à moins de 45 jours après leur contamination et en général entre 20 et 45 jours.

La cohorte PRIMO a commencé en 1996. Au début, nous pensions que nous aurions beaucoup de mal à recruter, à suivre les patients qui seraient réticents, et que nous ne pourrions faire que des études physiopathologiques. En fait, il a été extraordinairement facile de monter cette cohorte.

Evolution de la prise en charge thérapeutique précoce au cours des années

En 1996, presque tout le monde était traité en primo-infection ; le pourcentage de patients non traités était de 8%. Maintenant, les trois quarts des patients à peu près ne sont pas traités au moment du diagnostic de la primo-infection. Parmi les patients traités, les deux tiers vont ensuite arrêter leur traitement. Pour la moitié d'entre eux, ils ont moins de deux ans de traitement. Parmi les patients non traités en primo-infection, certains vont être mis sous traitement, surtout si leur nombre de CD4 évolue (en médiane au bout de 44 mois après le diagnostic de primo-infection). Il y a donc une grande diversité de la prise en charge de la primo-infection, au cours du temps et au cours du suivi.

Bonne réponse viro-immunologique chez les patients traités dès la primo-infection

Les patients traités dès la primo-infection répondent bien. Leurs CD4 remontent en médiane – mais pas beaucoup au-dessus de 800. Il n'est donc pas facile de

recupérer des CD4 très hauts même quand on traite dès la primo-infection.

Intérêt du traitement précoce dès la primo-infection?

Le traitement précoce dès la primo-infection apporte probablement les mêmes bénéfices en termes de mortalité et de morbidité que pour les patients traités au long cours. La question qui se pose, lorsqu'on commence un traitement dès la primo-infection, c'est de savoir « pour quelle durée ? ». La médiane d'incubation du sida est 10 ans et la médiane de décès 12 ans : ainsi lorsque les patients n'étaient pas traités (avant 1994), la moitié des patients mourait en 12 ans, mais la moitié vivaient au-delà de 12 ans. La possibilité d'effets indésirables avec le traitement est aussi à prendre en compte.

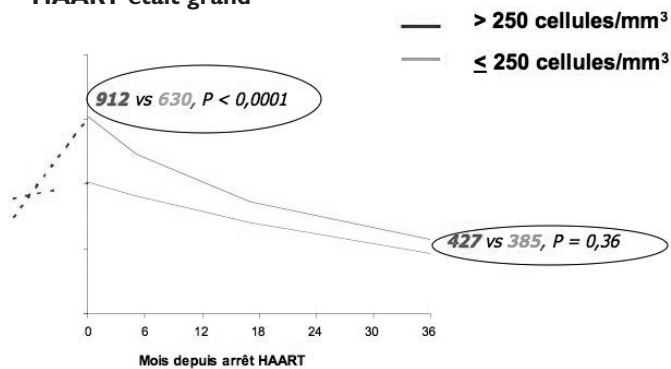
La question qu'on se pose est la suivante : quels sont les bénéfices apportés par un traitement précoce et transitoire, par rapport à une stratégie de traitement différé ? Je vais parler ici uniquement en termes de bénéfices individuels pour les personnes traitées, pas en termes de bénéfices pour la collectivité de pouvoir réduire la transmission du VIH.

Evolution des CD4 après arrêt de traitement

On voit que les CD4 baissent après arrêt du traitement. On estime qu'il y a une perte d'à peu près 400 CD4 en 3 ans d'arrêt de traitement si on part de 800 CD4 à l'arrêt du traitement (voir graphique page suivante).

La pente des CD4 après arrêt est surtout liée au gain de CD4 sous traitement. La première courbe (la plus haute) correspond aux patients qui ont gagné beaucoup de CD4 sous traitement ; l'autre (la plus basse) aux patients qui en ont gagné moins. Après

Pente des CD4 après arrêt de HAART :
d'autant plus importante que le gain de CD4 pendant
HAART était grand



l'arrêt, les décroissances des courbes ne sont pas parallèles : les patients qui avaient le plus gagné en CD4 baissent le plus vite. À l'arrêt du traitement, il y a une grosse différence entre les deux groupes, au bout de trois ans sans traitement, elle s'est largement estompée. Mais on voit aussi que la courbe de ceux qui avaient gagné beaucoup de CD4 reste au-dessus de l'autre pendant un certain temps. Ceci est un point à noter, même si on n'a pas l'impression que le gain de CD4 sous traitement persiste après arrêt.

Comparaison avec l'évolution spontanée des CD4

On a ensuite comparé avec l'évolution spontanée des CD4 dans une cohorte « historique » (cohorte SEROCO) de patients dont une partie du suivi avait eu lieu avant 1996 et qui n'avaient donc pas reçu de traitements antirétroviraux puissants.

À gauche : les patients de PRIMO à partir du moment où ils ont arrêté leur traitement initié en primo-infection.

À droite : les patients de SEROCO qui n'ont jamais été traités, à partir du moment de la contamination.

Les taux de CD4 à 36 mois sans traitement – c'est-à-

dire à 36 mois depuis la contamination pour les personnes de SEROCO et à 36 mois depuis l'arrêt pour celles de PRIMO – se rejoignent. Mais, encore une fois, les taux de CD4 des patients de PRIMO après arrêt restent au-dessus de ceux de SEROCO. Si on avait étudié la charge virale, on aurait eu le même type de résultats à 36 mois.

Et si on ne traite pas les patients au stade de la primo-infection ?

Je vous présente également les données de la cohorte PRIMO. Chez les patients non traités au moment du diagnostic, le risque de progression vers un taux de CD4 inférieur à 350 n'est pas négligeable.

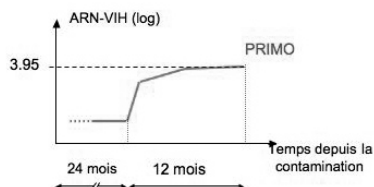
À 36 mois après le diagnostic de primo-infection, 42% d'entre eux ont des taux de CD4 inférieurs à 350, des taux qui font fortement réfléchir à la nécessité d'instaurer un traitement. Le taux de progression à deux ans, c'est-à-dire le risque d'avoir des CD4 qui chutent en dessous de 350, est fortement lié au taux de CD4 à l'entrée – même si il s'agit de taux de CD4 à l'entrée, mesurés au moment des diagnostics de primo-infection dont on a souvent dit qu'ils pouvaient beaucoup évoluer. On voit malgré tout que ce taux de CD4 mesuré en primo-infection est assez prédictif de la chute des CD4 en dessous de 350. Les trois quarts des patients qui ont moins de 500 CD4 en primo-infection vont avoir des CD4 inférieurs à 350 deux ans après. Cela veut sûrement dire qu'il faut être vigilant et suivre ces patients pour être prêt à leur proposer un traitement assez rapidement.

De la même façon, on a regardé la valeur prédictive des taux d'ARN VIH et d'ADN VIH mesurés en primo-infection.

Légende du graphique page suivante : les courbes du haut représentent les strates d'ARN VIH faibles, modérées, élevées, les courbes du bas, les strates d'ADN VIH faibles, modérées, élevées.

Même conclusion si on étudie la charge virale après arrêt, 3 ans après la contamination

Après HAART précoce et transitoire

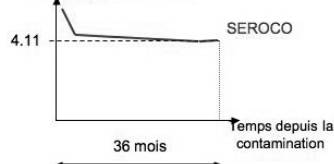


PRIMO

ARN-VIH à 36 mois :

3.95 log [3.57 - 4.32]

En évolution spontanée
même distribution par âge et
sexe que dans PRIMO:



SEROCO

ARN-VIH à 36 mois :

4.11 log [3.93 - 4.30]

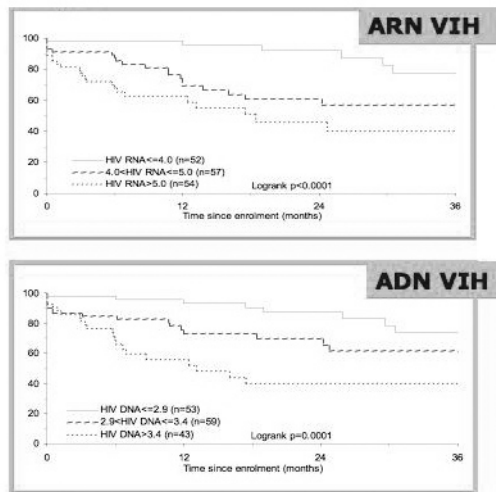
Desquilbet et al. AIDS 2004

On voit que le risque d'évolution vers 350 CD4 est fortement lié aux taux d'ARN VIH et d'ADN VIH mesurés en primo-infection, bien que ce soit des marqueurs mesurés dans une période réputée instable.

Au total

- Avec les molécules actuelles : un traitement court, initié en primo-infection, ne semble pas modifier l'évolution « naturelle » des paramètres viro-immunologiques après arrêt, par rapport à ce qu'on aurait observé chez des patients non traités.

Évolution spontanée vers un taux de CD4 <350/mm3 chez les patients non traités en primo-infection



Risque de progression à 2 ans selon valeurs de:

- **ARN VIH en primo**
 - 8% si <4 log cp/ml
 - 57% si >5 log cp/ml
- **ADN VIH en primo**
 - 13% si <2,9 log cp/10⁶ PBMC
 - 62% si >3,4 log cp/10⁶ PBMC

Il faut garder un tout petit conditionnel. Ce que j'ai présenté n'est pas un essai randomisé ; on aura les résultats de l'essai international SPARTAK en 2009-2010. Cependant un certain nombre d'études observationnelles donnent le même type de résultats.

- On ne semble pas modifier l'évolution spontanée des patients avec un traitement initié en primo-infection. Cependant, on diminue la réplication virale et on fait remonter leurs CD4. Mais, après arrêt, les patients gardent pendant environ 36 mois des CD4 plus élevés que ce qu'ils auraient eu spontanément, ce qui est peut-être quand même un bénéfice.

- Un traitement commencé tôt (dans la primo-infection ou en termes de CD4 élevés) a pour conséquence d'allonger le temps sous traitement et peut-être d'augmenter les effets indésirables.

- Il faut surveiller attentivement les patients qui ne sont pas traités dès la primo-infection. Pour aider cette surveillance, les paramètres de départ CD4, ARN VIH et ADN-VIH ont de l'importance, alors même qu'ils sont mesurés dans cette période dite « instable ».

- Certains patients (ayant un taux de CD4 bas dès la primo-infection, des ARN-VIH ou ADN-VIH élevés) nécessitent probablement d'être traités vite, même si ce n'est pas en urgence. Pour eux, il n'est probablement pas souhaitable d'arrêter le traitement car leur taux de CD4 redescendrait.

Questions encore sans réponse

- Réponse viro-immunologique à un 2ème traitement débuté après l'arrêt d'un traitement initié en primo-infection ? Même s'il y a peu de chance, il faut vérifier qu'on a rien introduit de délétère.

- Quel serait le bénéfice d'un traitement très très prolongé initié en primo-infection ? Quelques observations parcellaires montrent qu'il y aurait peut-être un bénéfice. On n'a pas de données épidémiologiques issues de la cohorte PRIMO qui tendent à montrer cela mais on n'a pas non plus énormément de patients traités de façon très prolongée.

- Rôle des nouvelles molécules : moindre risque d'effets indésirables, et notamment dans la survenue et la sévérité des syndromes de lipodystrophie et des troubles métaboliques ? Ce qui conduit à repenser les effets des traitements (tout ce que j'ai présenté est conditionné aux molécules existantes au moment de l'étude).

Remerciements : Le TRT-5 pour l'invitation, l'équipe des cohortes ANRS PRIMO et SEROCO, les patients participant à ces cohortes, les cliniciens impliqués dans ces cohortes, l'ANRS. ☐

Prise en charge précoce : données des cohortes AQUITAINE

Charlotte Lewden, Unité U593 Infections par les VIH, pathologies associées et addictions, ISPED-Inserm

Selon une étude menée au sein des cohortes AQUITAINE et APROCO-COPILOTE, la mortalité des personnes infectées par le VIH sous traitement est globalement 7 fois supérieure à celle de la population générale.

Je vous présente les données des cohortes AQUITAINE, APROCO-COPILOTE et de l'enquête Mortalité 2005 concernant la mortalité, la morbidité et le nombre de lymphocyte CD4, en m'appuyant sur l'article que nous avons publié dans *Journal of AIDS* en 2007.

Le contexte

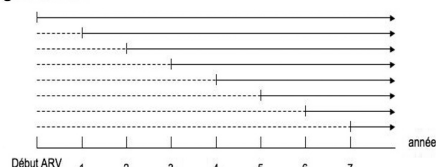
La mortalité des personnes infectées par le VIH a baissé depuis les antirétroviraux, mais reste supérieure à celle de la population générale de même âge et de même sexe. On sait qu'un nombre élevé de CD4 en début de traitement ou après 6 mois de traitement est de meilleur pronostic. Nous sommes partis de l'hypothèse que pour atteindre une mortalité comparable à la population générale, il faut vraisemblablement avoir des CD4 très élevés, et attendre une certaine durée de traitement pour voir la mortalité baisser.

Méthodologie

Cette étude a été menée parmi les adultes ayant débuté un traitement (incluant un inhibiteur de la protéase) en 1997, 1998 et 1999. Le suivi s'est fait jusqu'au 31 décembre 2006. Pour faire une comparaison avec la population générale, nous avons estimé des « Standardized Mortality Ratios » (SMR) – le rapport entre le nombre de décès observés dans la population étudiée et le nombre de décès attendu si la mortalité était celle de la population générale (population de référence). Nous avons regardé le SMR selon différents temps d'observation, les périodes avec des lymphocytes CD4

Temps d'observation

- Selon la strate de CD4 (/mm³) :
 - ≥ 500
 - 350-499
 - 200-349
 - < 200
- Selon le délai depuis le début du traitement : « troncatures à gauche » :



supérieurs à 500, celles avec des CD4 entre 350 à 500, etc., dans les différentes strates de CD4. Nous avons également pris en compte le temps depuis le début du traitement. Sur la figure ci-dessus, la première flèche représente la totalité du temps d'observation. Les flèches en traits pleins dessous représentent des analyses obtenues en faisant des troncatures, c'est-à-dire en commençant à observer 1 an, 2 ans, 3 ans etc. après le début du traitement antirétroviral.

Résultats

On observe que la mortalité des personnes infectées est 7 fois supérieure à la population générale française de même âge et de même sexe. Ce SMR (en gras) est plus bas lorsque les CD4 sont plus hauts. Lorsqu'on a des CD4 supérieurs à 500, la mortalité reste globalement 2,5

Méthode

- Cohortes ANRS CO3 AQUITAINE et CO8 APROCO-COPILOTE
 - Adultes infectés par le VIH ayant débuté entre 1997 et 1999 une combinaison antirétrovirale incluant un inhibiteur de la protéase suivis jusqu'au 31/12/2006
- (taux de) mortalité = $\frac{\text{nombre de décès}}{\text{Nbr. de personnes suivies pendant une période de temps}}$
- Comparaison de la mortalité à celle de la population générale : Standardized Mortality Ratios :
- SMR = $\frac{\text{Nombre de décès observé dans les cohortes}}{\text{Nombre de décès attendu dans les cohortes si la mortalité était celle de la population générale (par classe d'âge et par sexe)}}$
- pendant le temps d'observation

Globalement, la mortalité est 7 fois supérieure à celle de la population générale

CD4(/mm ³)	Personne s	Décès	Taux de	(intervalle de	SMR	(intervalle de
	(N)	(n)	mortalité*	confiance à		confiance à
Global	2435	288	2,1	(1,8-2,3)	7,0	(6,2-7,8)
≥ 500	1208	37	0,7	(0,5-0,9)	2,5	(1,8-3,5)
350-499	1263	40	1,2	(0,8-1,5)	3,5	(2,5-4,8)
200-349	1296	56	1,8	(1,3-2,2)	5,6	(4,2-7,2)
<200	1118	155	8,0	(6,8-9,3)	30,3	(25,8-35,5)

*pour 100 personnes-années

Personnes avec des CD4 supérieurs à 500/mm³ : après 6 ans de traitement antirétroviral, la mortalité devient comparable à la population générale

Délai de troncature (années)	Personnes avec CD4 >500 (N)	Décès (n)	Taux de mortalité *	(IC 95%)	SMR	(IC 95%)
0	1208	37	0,7	(0,5-0,9)	2,5	(1,8-3,5)
1	1156	29	0,6	(0,4-0,8)	2,1	(1,4-3,1)
2	1083	26	0,6	(0,4-0,9)	2,2	(1,4-3,2)
3	1031	22	0,7	(0,4-0,9)	2,1	(1,3-3,2)
4	967	18	0,7	(0,4-1,0)	2,1	(1,3-3,4)
5	864	12	0,6	(0,3-1,0)	1,9	(1,0-3,2)
6	763	2	0,2	(0,0-0,4)	0,5	(0,1-1,6)
7	610	1	0,2	(0,0-0,5)	0,5	(0,0-2,6)

*pour 100 personnes-années

fois plus élevée que dans la population générale. Chez les personnes ayant des CD4 supérieurs à 500, on s'aperçoit que 6 ans après le début du traitement antirétroviral, la mortalité devient similaire à la population générale (mais pas avant).

Discussion

Nous observons dans cette étude des personnes ayant débuté le traitement en 1997-1999, afin de disposer d'un temps de recul suffisant. On sait qu'au fil du temps, les stratégies thérapeutiques ont évolué. Il est donc possible que, pour des personnes ayant débuté le traitement plus récemment, le temps pour atteindre une mortalité comparable à la population générale soit moins long.

Les personnes sélectionnées avaient des CD4 très élevés et avaient été suivies pendant au moins 6 ans après le début du traitement. Elles ne représentent donc pas l'ensemble des personnes infectées par le VIH traitées. Néanmoins, cela peut nous permettre de définir des objectifs de restauration immunitaire pour l'ensemble des personnes. Nous allons refaire ces analyses dans des bases de données internationales afin de les valider avec de plus grands effectifs.

Causes de décès

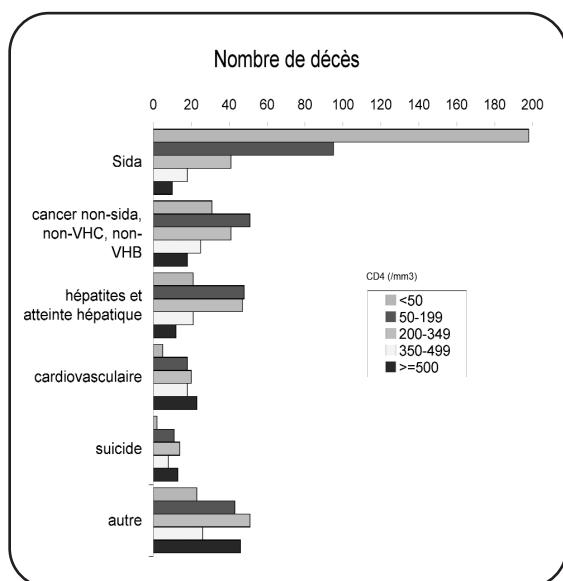
L'enquête Mortalité 2005 a décrit, chez les personnes infectées par le VIH décédées en France en 2005, les causes de décès de 1000 personnes selon, ici, le nombre de lymphocytes CD4. Naturellement, le nombre de décès liés au sida est plus élevé lorsque les CD4 sont plus bas. Exceptée pour la strate de CD4 inférieure à 50 où la plupart des décès sont dus au sida, on voit que les décès dus à des cancers non sida ou à des hépatites virales diminue progressivement avec un nombre de CD4 croissant. En revanche, le nombre de décès dus à des atteintes cardio-vasculaires est similaire dans toutes les strates de CD4 au-dessus de 50. Ceci est également vrai des suicides.

Morbidités

Ce sont des données de la cohorte AQUITAINE entre 2000 et 2004, publiées par Fabrice Bonnet dans HIV Medicine en 2007. Elles représentent le nombre d'événements graves ayant entraîné une hospitalisation selon le nombre de CD4. Le nombre d'événements est plus élevé dans la strate de CD4 inférieurs à 200, mais reste non négligeable entre 200 et 500, tandis que des événements surviennent également au-delà de 500 CD4 (ils ne sont alors plus tellement liés au sida).

La même équipe a présenté d'autres résultats à la CROI en février 2008 concernant le risque de cancers sida et le risque de cancers non sida, et a montré que le risque de développer un cancer non sida est plus élevé lorsqu'on a passé du temps (ici 1 an) avec des CD4 inférieurs à 500.

Pour répondre à Jean-François Delfraissy, on voit que l'intérêt, c'est d'avoir des CD4 supérieurs à 500, ou du moins assez élevés. Ceci ne répond cependant pas à la question : « quand faut-il débiter le traitement ? ». ☐



Prise en charge précoce du nouveau-né infecté

Tessa Goetghebuer, CHU Saint-Pierre, Université Libre de Bruxelles

Des études menées en Europe, aux Etats-Unis et en Afrique du Sud ont mis en évidence l'efficacité d'un traitement précoce chez le nouveau-né en termes de réponse virologique et d'évolution clinique, même en l'absence de symptômes ou de baisse des lymphocytes CD4.

La transmission de la mère à l'enfant a lieu dans 35 à 40% des cas, en l'absence d'intervention, principalement pendant la fin de la grossesse ou à l'accouchement – elle peut également avoir cours pendant l'allaitement. En 1994, l'administration d'AZT à la femme enceinte puis pendant l'accouchement, et au bébé pendant les six premières semaines de vie, a permis de réduire le taux de transmission à 8%. Depuis 1996, l'administration de multithérapies, associées ou non à des césariennes, a réduit ce taux à moins de 2%.

Particularité du nouveau-né infecté par transmission verticale

La particularité de l'infection verticale est que le moment de la contamination est connu et que le diagnostic peut être posé très précocement chez le nouveau-né grâce à la PCR. Durant la primo-infection, la multiplication virale est extrêmement importante et prolongée, en raison de l'immaturité du système immunitaire du nouveau-né. Il a été démontré qu'un traitement précoce permet de diminuer cette charge virale et, si le traitement est débuté suffisamment tôt, d'empêcher la production d'anticorps.

Histoire naturelle de l'infection en l'absence de traitement

Ce graphique montre l'évolution de la maladie chez les enfants infectés par voie verticale, en l'absence de

traitement. Il date de 1991. On peut constater que c'est essentiellement pendant la première année de vie que les symptômes apparaissent : à l'âge de 1 an, de 25 à 30% des enfants ont développé un stade sida, parmi lesquels la moitié sont décédés. Malheureusement, il n'existe pas de bons facteurs prédictifs d'évolution rapide de la maladie permettant de faire la différence au départ entre les enfants qui vont évoluer rapidement et les autres.

Les courbes du dessous montrent les autres stades de maladie et la diminution du taux de lymphocytes CD4.

Traitement précoce

Jusque récemment, les différentes recommandations européennes et américaines indiquaient de débiter un traitement chez les nourrissons infectés dans le cas du développement de symptômes stade B et stade C, de la chute des lymphocytes CD4 – selon les recommandations en dessous de 20%, de 30% – ou d'une tendance à la chute (NIH 2006, PENTA 2004 et OMS 2006). Plusieurs centres de par le monde ont cependant décidé de traiter avant l'apparition de symptômes ou avant la chute de lymphocytes, et dès que le diagnostic d'infection est posé.

Réponses virologiques

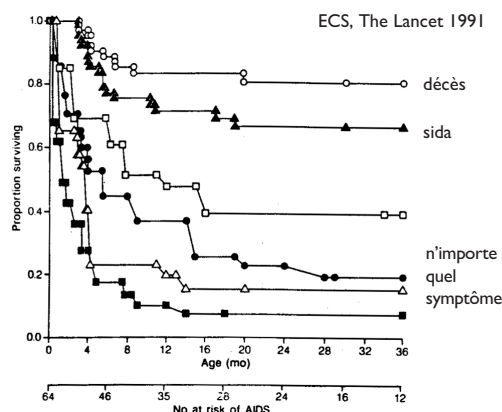
Des publications de ces centres ont montré que ces traitements agissaient de façon efficace sur la multiplication des virus. Selon les études, entre 40 et 80% des enfants sont devenus indétectables à 4 ans. (Etudes PACTG 356 (2004), PENTA 7 (2004), Registre italien (2006) et Cohorte belge (2006))

Réponses cliniques

D'autres études ont montré que les enfants traités suffisamment tôt développaient moins de sida. Dans une étude française, sur 40 enfants traités avant 6 mois, aucun cas de sida n'est apparu, contre 6 cas de sida sur 43 enfants chez qui le traitement avait été débuté après 6 mois (Cohorte périnatale française, 2004). Une étude américaine multi-centrique a montré que, à 3 ans, 62% des enfants non traités avaient développé un sida, contre 28% chez les enfants traités par mono ou bithérapie, et 0% chez les enfants en multithérapie (California Pediatric HIV Study Group, 2005).

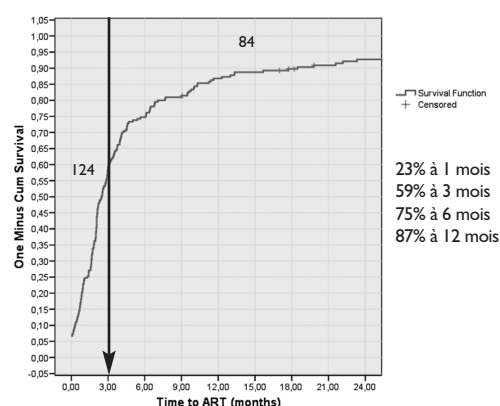
Une étude faite en Afrique du Sud tout récemment a randomisé, c'est-à-dire divisé de façon aléatoire, des nourrissons infectés de moins de 3 mois en deux groupes

Histoire naturelle de l'infection par le VIH chez les enfants infectés par transmission verticale



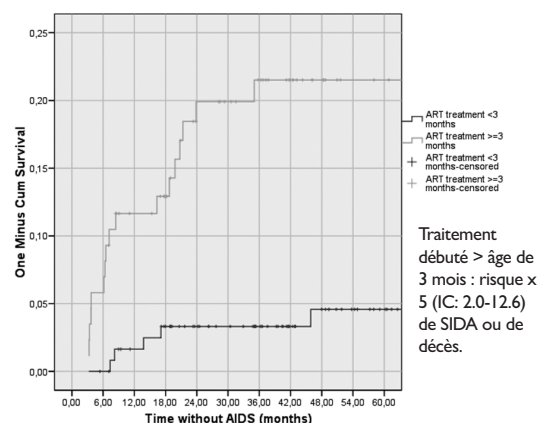
Délais de survenue d'événements liés au VIH

EIC : Proportion cumulée d'enfants traités



T. Goetghebuer, E. Haelterman pour l'EIC, 2007.

EIC : Risque de développer le SIDA en fonction de l'âge du début du traitement (<3 mois et ≥3 mois)



T. Goetghebuer, E. Haelterman pour l'EIC, 2007.

(Violari et al. Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) Study, 2007). Dans le premier groupe, les enfants recevaient un traitement dès 3 mois de vie, dès confirmation du diagnostic. Dans le deuxième groupe, le traitement était débuté seulement si l'enfant développait des symptômes ou si le taux de CD4 chutait en dessous de 20%. Les résultats ont montré que les enfants qui débutaient le traitement plus tard avaient une mortalité augmentée de 75% par rapport aux enfants traités précocement. La cohorte est toujours suivie afin d'étudier le devenir à plus long terme ainsi que la possibilité d'interruptions de traitement ultérieures.

European Infant Collaboration (PENTA)

Il y a deux ans, nous avons mis en commun les données d'une dizaine de pays européens, certains traitant précocement et d'autres non, pour voir si le traitement précoce présentait un avantage dans nos pays. La population étudiée comprend des enfants nés entre 1996 et 2004 infectés et diagnostiqués avant 3 mois de vie et toujours

asymptomatiques à 3 mois. Nous avons inclus 210 enfants issus de treize cohortes – la France a contribué pour un peu plus d'un tiers. Le graphique page suivante montre la proportion cumulée d'enfants mis sous traitement pendant les deux premières années de vie. 23% étaient mis sous traitement avant l'âge de 1 mois, 59% avant 3 mois et 87% avant l'âge de 1 an. Nous avons ensuite divisé cette population en deux groupes, ceux traités avant 3 mois (124 enfants) et ceux traités après 3 mois (84 enfants), que nous avons comparés.

Ce second graphique montre la survenue de cas de sida ou de décès au cours du temps dans ces deux groupes. Les enfants du premier groupe (courbe du dessous), traités précocement, ont un risque de développer un sida ou de décéder 5 fois inférieur aux enfants traités plus tard (courbe du dessus).

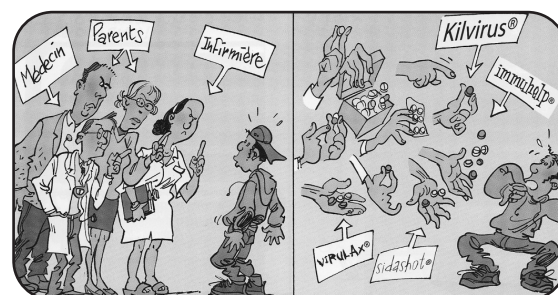
Conclusions

Il existe des démonstrations d'efficacité du traitement au niveau de la réponse virologique, et plusieurs évidences d'avantages au niveau de l'évolution clinique. Les recommandations internationales sont actuellement en cours de révision et sont favorables à un traitement précoce du nouveau-né.

Questions en suspens

Bien sûr, il existe beaucoup de problèmes et de questions que je n'ai pas abordés ici :

- la possibilité d'interrompre le traitement pendant l'enfance. La question est toujours d'actualité chez l'enfant et des études sont encore en cours à l'heure actuelle.
- la toxicité des médicaments à long terme, particulièrement quand le traitement est débuté à la naissance et donné à vie, ou en tout cas sur de longues durées.
- les problèmes d'adhérence, qui sont très importants chez l'enfant à tous les âges, et son corollaire, le risque de développement de résistances si la prise de médicaments n'est pas optimale. En début de vie, l'adhérence au traitement repose sur les parents, puis l'enfant est petit à petit responsabilisé à la prise de médicaments. Mais celle-ci reste souvent très difficile comme l'illustre l'image suivante. ☹



La BD contre le silence; Ed. Dupuis, CHU Saint-Pierre, Bruxelles.

L'impact de la toxicité des médicaments sur l'initiation du traitement : retours sur les craintes, les pratiques et les avancées. Point de vue du soignant

Daniel Vittecoq, chef de l'Unité des Maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Paul Brousse-Villejuif et Président de la Commission d'AMM de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

Dans la vraie vie, de nombreux facteurs peuvent influencer aussi bien le bénéfice que le risque que le patient va retirer d'un médicament antirétroviral et modifier ainsi le rapport bénéfice/risque évalué au moment de l'octroi de l'AMM.

Ambiguïtés au moment de l'octroi d'une AMM : situation générale

L'AMM est une évaluation d'un rapport bénéfice/risque à un temps donné, dans une population donnée, à partir de laquelle vous devez manœuvrer, sans savoir qui va l'emporter, le bénéfice ou le risque.

Quelles sont les ambiguïtés au moment de l'octroi d'une AMM en général ?

- La durée des études : elles sont toujours trop courtes.
- Les populations à l'étude sont souvent peu représentatives de la vraie vie. D'ailleurs, on prend souvent soin de ne pas admettre les patients les plus compliqués pour faciliter l'interprétation des résultats.
- La façon dont le médicament va être utilisé : les doses issues des phases 2 ne sont pas toujours claires et les co-prescriptions ne sont pas bien définies.
- Les critères d'évaluation :
 - Des critères cliniques durs ou plutôt softs.
 - Des critères composites : quand on évalue un médicament pour son efficacité, par exemple dans l'infarctus du myocarde, on est obligé d'utiliser des critères composites.
 - Des critères biologiques.
- Les effets indésirables.
- Il est impossible d'établir, au moment de l'AMM, des recommandations post-AMM.

Ambiguïtés au moment de l'octroi d'une AMM : cas particulier des antirétroviraux

Les études conduites sont trop courtes. On voudrait qu'elles soient beaucoup plus longues, mais elles seraient alors aussi plus difficiles à faire, et il faudrait attendre plus longtemps pour en obtenir les résultats.

Concernant les populations à l'étude, la situation est moins critiquable que pour les autres pathologies. Pour le VIH, les populations sont assez bien stratifiées. La France a défini des populations homogènes comme :

- des patients exposés, en échecs profonds, en échecs de première ligne,
- des patients naïfs d'une classe, naïfs d'anti-rétroviraux, etc.

La façon dont le médicament est utilisé est assez bien définie (y compris les co-prescriptions) dans le domaine du VIH, mais ça n'a pas toujours été le cas. Les doses issues de phases 2 n'ont pas toujours été claires : les nucléosides étaient souvent donnés en deux prises par jour alors qu'aujourd'hui, ils sont donnés en une prise par jour. Les anti-protéases sont boostées en général, alors qu'au départ, dans les dossiers d'enregistrement, elles ne l'étaient pas.

Les critères d'évaluation : c'est beaucoup plus simple. On ne regarde plus la mortalité, mais des critères biologiques : marqueurs CD4 et charge virale peuvent vraiment être interprétés comme des critères de substitution.

Le VIH a été un modèle pour les plans de gestion des risques. L'abacavir, avec les risques d'hypersensibilité qui y sont associés, a été pour moi le premier plan de gestion des risques d'un médicament. Tout a été fait pour minimiser ce risque et on est arrivé à définir les populations cibles du risque et à les faire intégrer dans l'AMM.

Les recommandations post-AMM à un niveau national. Dans la problématique VIH, on dispose d'un atout considérable : les essais post-AMM – même s'il n'y en a pas assez. Ils sont fait avec l'aide des industriels, mais surtout grâce aux agences de recherche (ANRS, ACTG¹).

Si le médicament ne change pas, le rapport bénéfice/risque peut se modifier au fil du temps, le bénéfice peut évoluer aussi bien que le risque.

Les facteurs qui influencent le bénéfice au fil du temps

Dans une situation dramatique, il y a une forte attente de bénéfice du médicament. Plus la situation est dépassionnée, plus l'analyse du risque prend du poids. Il faut distinguer l'attente du patient, de celle du médecin et des industriels. J'ai mis industriels au pluriel parce que celui qui veut une AMM ne pense qu'au bénéfice escompté alors que ses concurrents s'intéressent au risque suscité.

Le bénéfice à terme peut s'avérer supérieur, égal ou inférieur dans la vraie vie à ce qui était évalué dans les essais thérapeutiques.

L'extension des indications de l'AMM peut polluer le bénéfice escompté. Par exemple, une méta analyse de plusieurs études sur les antidépresseurs dans des populations ayant des dépressions modérées à minimales a conclu que ces traitements ne valent pas plus qu'un placebo. Elle indique aussi, très clairement, que les antidépresseurs, dans une population de patients à dépressions sévères, sont efficaces.

Les doses peuvent influencer l'efficacité (cf. expérience des antiprotéases).

À bénéfice équivalent, le service rendu peut évoluer si le panier de soins s'étoffe. Au fil des années, l'accroissement du nombre de médicaments entrés dans le panier de soins permet éventuellement des optimisations des traitements. La situation de 1996 ne peut pas être comparée à celle de 2000, 2004 ou 2008.

- Le malade lui-même peut changer de par son histoire naturelle ou à cause des traitements. La maladie VIH aujourd'hui est différente à cause des traitements.

- Les enjeux de la pathologie peuvent changer. Pour un même médicament, l'analyse du risque est différente selon que le médicament est utilisé pour traiter un patient, pour un accident d'exposition, dans le cas d'une grossesse, etc.

- Les exigences thérapeutiques peuvent évoluer (critère mortalité, morbidité, CD4, charge virale, etc).

- Le médicament n'est pas le seul paramètre qui intervient, les critères environnementaux peuvent jouer un rôle important. Il vaut mieux avoir un bon médicament, un bon médecin, être riche plutôt que pauvre, etc.

- Dans le cas d'un médicament multi-partenaire (de la mono- à la bi- ou à la trithérapie), on se demande quelle est la pièce maîtresse dans cette thérapie, tant pour le bénéfice que pour le risque.

Les facteurs qui influencent le risque au fil du temps

Dans la vie réelle, les durées d'exposition des patients sont supérieures à celles des essais thérapeutiques et le nombre de patients exposés bien plus important. Ainsi, le profil de risque est généralement plutôt détérioré par rapport aux essais, mais il peut s'avérer égal ou inférieur. D'où la nécessité d'une pharmacovigilance et que les médecins déclarent les effets indésirables. Les doses peuvent influencer le profil de risque. Par ailleurs, des effets indésirables peuvent être liés aux interactions. Dans l'exemple typique de l'association Rifabutine+fluconazole, on avait anticipé les effets en pharmacocinétique, parce que les deux médicaments sont métabolisés par le cytochrome, mais c'est dans la vraie vie qu'on s'est rendu compte que des uvéites étaient déclenchées parce qu'on les associait. En outre, des effets secondaires peuvent être spécifiques de stades évolutifs différents ou spécifiques d'états particuliers comme la grossesse, les co-infections (comme la toxicité mitochondriale beaucoup plus exacerbée par la ribavirine chez une personne co-infectée VIH et VHC). Des effets peuvent également s'intriquer avec la pathologie notamment en raison de l'allongement de l'espérance de vie, comme

la problématique des cancers. Des effets indésirables rares peuvent survenir dans la vraie vie alors qu'ils n'étaient pas apparus dans les essais du fait du nombre de patients inclus et de leur durée. Ceci est surtout vrai pour les problèmes d'accidents immunologiques.

Comment allier le bénéfice individuel au risque collectif ?

Ce qui est *a priori* un bénéfice individuel pour le patient peut avoir un risque collectif. Si le traitement est mal pris, s'il est sub-optimal, si des résistances émergent, le patient en paiera le prix, mais son entourage éventuellement aussi. La question inverse se pose également : un bénéfice collectif pour un risque individuel. Le meilleur exemple est la vaccination contre la varicelle. Pourquoi l'a-t-on arrêtée ? Parce que le bénéfice collectif n'était pas à la hauteur du risque individuel.

Comment concilier anticipation et connaissances insuffisantes

Premièrement, il faut rester fidèle à des principes acquis. Prenons par exemple l'abacavir. Le premier essai pivot avait montré que les patients présentant une charge virale supérieure à 5log répondaient moins bien sous abacavir que ceux ayant une charge virale inférieure à 5log. On s'est battu avec l'industriel pour que cela figure dans le relevé des caractéristiques et les essais thérapeutiques se sont intéressés à la question en stratifiant. Tous les essais ultérieurs ont confirmé que sous abacavir, quand on a une charge virale élevée, la réponse est moins bonne. Les résultats de l'ACTG 52 02, présentés à la CROI 2008, qui comparait efavirenz+Truvada® (tenofovir et emtricitabine) versus efavirenz+Kivexa® (abacavir et lamivudine) a d'ailleurs montré une efficacité moindre de Kivexa® dans la strate des personnes qui ont une charge virale supérieure à 5log.

Deuxièmement, se méfier des modes de pensée environnants. Prenons l'exemple de la stavudine. À une époque, beaucoup moins de médicaments étaient disponibles et l'inquiétude vis-à-vis des résistances influençait beaucoup les décisions (même s'il faut bien sûr s'inquiéter de la résistance induite – la France est d'ailleurs l'un des rares pays à proposer des génotypages aux patients). Parce que le profil de résistance de la stavudine la privilégiait, des patients y ont longtemps été exposés (essai NARVAL). On regardait les charges virales, mais on n'a pas vu les lipodystrophies de plus en plus importantes, particulièrement au niveau du visage – il est vrai que le risque de lipodystrophie n'était pas encore bien connu à l'époque.

On peut également prendre l'exemple de l'abacavir et de l'obsession coronarienne. En 1998, on a été les premiers à publier les premiers cas d'infarctus chez les patients infectés par le VIH. D'autres cas ont été rapportés. On a demandé à l'Agence européenne de faire une cohorte, la cohorte D:A:D, qui réunit 11 cohortes, avec le soutien de l'industrie, pour analyser globalement le risque cardio-vasculaire. La CROI 2008 a

indiqué que l'abacavir expose à un risque plus élevé d'infarctus.

Première lecture critique en l'absence de données analysables. La D:A:D, c'est :

- 33 347 patients et 157 912 patients-année, donc une grosse cohorte,
- 517 patients présentent un infarctus,
- Soit 3,2 infarctus pour 1000 patients année,
- Dans une population âgée de 43 ans pour les non infarctus et 49 ans pour les infarctus,
- Risque relatif de développer un infarctus : pour abacavir 1,90 (95% IC: 1,47-2,45), pour didanosine 1,49 (95% IC: 1,14-1,95).

Conclusion : l'abacavir pose effectivement question.

Deuxième lecture critique en l'absence de données analysables (celle-ci n'engage que moi) :

- Dans D:A:D : 3,2 infarctus pour 1000 patients année dans une population âgée de 45 ans,
- Dans Monica – l'observatoire de l'incidence des infarctus dans deux grosses villes pour voir comment elle évolue dans la population française – on a 2.33 à 2.98 infarctus pour 1000 patients année pour une tranche d'âge de 35 à 44 ans.

Donc finalement, c'est à peu près la même chose.

L'incidence d'infarctus est peu élevée dans la population VIH, ce qui est lié au fait que les patients sont bien pris en charge. En cas de critères de risque d'infarctus, il vaut mieux prendre une statine. L'abacavir empêche-t-il de donner une statine ? Il faut examiner une question comme celle-là dans sa globalité. C'est l'un des grands défis de la prise en charge du VIH, surtout à une époque où le nombre de médicaments est de plus en plus important et où les industriels vont se livrer une guerre de plus en plus importante pour promouvoir les leurs. ☐

(1) ACTG : Aids clinical trials group, le « groupe essais clinique sur le sida » de l'institut national des maladies infectieuses et allergies des États-Unis.

Questions d'éclaircissement

De la salle : Sur plusieurs diapositives a été mentionné l'ADN proviral. Cela se fait-il en routine ou est-ce réservé aux essais ? On en entend parler depuis longtemps, mais en tant que patient, on ne nous propose pas ce type d'examen, qui semble pourtant important pour évaluer le succès du traitement.

Daniel Vittecoq : À mon avis, cela reste très axé dans le domaine de la recherche parce qu'il faut que ce soit un peu plus validé. Par ailleurs, dans la pratique quotidienne, pour suivre les gens, on a le paramètre de la charge virale avec des seuils de détection de plus en plus bas.

Camille Cabral (PASTT) : Une question au Pr Vittecoq. À partir de quel pourcentage d'infarctus trouvez-vous qu'il est dangereux de maintenir la commercialisation de l'abacavir ?

Daniel Vittecoq : Il faudrait que le pourcentage d'infarctus soit largement supérieur à ce qui est observé actuellement, à mon avis. Le gros problème dans l'infarctus est l'accumulation des facteurs de risque. Les études sur le risque coronarien nous ont montré que parmi les patients infectés par le VIH, il y avait un sur-risque par rapport à la population générale. Les patients fument beaucoup, il y a souvent une hypertension, un mode de vie

sédentaire. Il faut lutter contre tous ces facteurs de risque. Dans le cas des antiprotéases par exemple, qui sont les plus inductrices de dyslipidémie – et là on est vraiment sur un problème de bénéfice/risque individuel – il vaut mieux courir le risque de l'infarctus, donner tous les médicaments pour la pathologie coronarienne, et garder le traitement antirétroviral qui est actif, si on peut le faire.

De la salle : Sur l'étude concernant la mortalité/morbidité dans la cohorte AQUITAINE faite par l'unité de Bordeaux, pourquoi ne pas avoir utilisé le taux de CD4 le plus bas comme critère et pourquoi ne pas avoir stratifié au-delà de 500 CD4 pour voir les résultats ?

Charlotte Lewden : Concernant la stratification, c'est une question de nombre de personnes... il y avait peu de monde au dessus de 750 par exemple. Nous allons refaire cette étude avec de plus grandes cohortes d'observation. Nous devons confirmer le résultat dans une plus grande étude. Concernant le taux de CD4, dans cette étude, nous avons regardé les strates de CD4 dans lesquelles on se situait, sans vraiment tenir compte de l'histoire. D'autres études vont devoir s'intéresser aux facteurs associés au fait d'avoir des CD4 très hauts et au fait d'être suivi très longtemps. Notre hypothèse était de regarder ce qui se passait au moment où l'on se trouvait. ☐

Débat

Modération : Marianne L'Hénaff (Arcat, TRT-5)
Marek Korzec (Sida Info Service, TRT-5)

Implications sur les pratiques cliniques et l'adhésion aux stratégies thérapeutiques

Participants :

Daniel Vittecoq, chef de l'Unité des Maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Paul Brousse-Villejuif et Président de la Commission d'autorisation de mise sur le marché de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Patrick Philibert, médecin généraliste, réseau ville-hôpital VIH Marseille.

Jean-Michel Vimond, écoutant à Sida Info Service et membre du TRT-5.

Marianne L'Hénaff : Les recommandations ont évolué et évolueront encore. Tout le monde doit s'adapter, les patients comme nous, les associatifs, qui essayons de les informer pour guider leur choix. Les médecins aussi doivent s'adapter et le Pr Vittecoq et le Dr Philibert vont nous parler de l'évolution de leur pratique dans la prise en charge. Jean-Michel Vimond nous fera ensuite part de ses réflexions.

Daniel Vittecoq : Ma pratique est un peu ancienne, puisqu'elle a débuté en 1981. Ayant vécu la période sans traitement, je suis totalement convaincu non seulement que les antirétroviraux sont réellement actifs, mais aussi qu'ils ont des effets secondaires. Il faut savoir peser le pour et le contre, et toujours dans la transparence. Comme j'ai essayé de le faire passer dans ma présentation, je pense qu'il n'y a pas que le médicament, mais aussi la façon de faire qui est importante. On parle beaucoup à l'heure actuelle de parcours de soin. Il est très important d'avoir un débat interactif avec le patient et de faire un contrat de soin : dire au temps « T » ce qu'est la situation, comment elle peut évoluer, quelles sont les ressources disponibles, ce que sera l'objectif en cas de traitement, ce que sont les recommandations en terme de compliance, les risques de résistances, etc. Cela demande du temps. Certains patients ne souhaitent pas avoir ce genre de débat, mais dans l'ensemble ils sont plutôt rassurés par cette aide à la décision.

Dans le passé, j'ai été beaucoup plus prudent concernant la mise sous traitement. Aujourd'hui, je pense que les gens au-dessous de 300-350 CD4 devraient *a priori* être traités – même s'il peut y avoir des exceptions discutées

lorsqu'on fixe le contrat de soin. Je pense que le traitement au-dessus de 500 CD4, comme traitement initial, relève de la recherche. Je pense aussi que nous sommes à un virage avec les nouveaux médicaments qui vont arriver. Les inhibiteurs du CCR5 n'ont, à l'heure actuelle, pas d'indication de traitement de première ligne, on attend encore les résultats, mais s'ils s'avèrent confortables, ces nouveaux médicaments pourraient changer la donne et faire évoluer le débat sur le traitement précoce.

Patrick Philibert : Je suis médecin généraliste, mais je m'occupe aussi de VIH depuis plus de 25 ans, à la fois en ville et à l'hôpital. À chaque fois que des études nous indiquent de nouvelles façons de voir, nous essayons de les mettre en pratique avec nos patients. Ce n'est pas toujours facile, beaucoup de questions émergent des colloques singuliers. La question de « quand traiter ? » n'est pas si académique, c'est celle que nous pose nos patients en consultation. Depuis la conférence de l'IAS à Sidney et la CROI à Boston, beaucoup d'éléments indiquent qu'il faudrait commencer les traitements plus tôt que dans les recommandations actuelles. Les patients vont sur Internet, fréquentent des associations de patients, ont des informations sur les nouvelles études et nous posent la question. Nous devons pouvoir leur apporter une réponse la plus objective possible, dans l'état actuel des connaissances.

J'ai été intéressé par les données de la FHDF qui indiquent que 82% des patients sont sous traitement. Mais je vous rappelle qu'un certain nombre de patients suivis en ville dans les gros centres urbains ne sont pas comptabilisés dans cette base. Il faudrait trouver un moyen pour que les patients, qui ne fréquentent pas forcément les hôpitaux

parce qu'ils ont peur d'y aller, puissent être comptabilisés. Un autre chiffre intéressant est le taux de perdus de vue de 16,7% à moins de 1 an de diagnostic de VIH. Je crois qu'il y a des patients qui, pendant cette phase d'annonce de séropositivité, préfèrent un colloque singulier dans un cabinet de ville, quitte à entrer plus tard dans les files actives hospitalières. Il y a aussi des patients à qui on annonce le diagnostic et qui, par peur, préfèrent sortir du système de soin ou ne sont pas forcément suivis par des médecins qui suivent bien les recommandations. En ce moment, nous travaillons sur un groupe de consensus « médecine de ville VIH ». J'espère que nous pourrions sortir des recommandations qui seront prises en compte par les décideurs et qui bénéficieront aux patients. Quant à « quand traiter ? » Mon intime conviction est qu'il faut traiter le plus tôt possible. Il faut discuter avec les patients, les préparer, les éduquer. Il y a quand même des patients qui, à 200 ou 350 CD4, ne veulent toujours pas débuter un traitement. Pourquoi ? Parce que, pour eux, la sanction du traitement est « je suis malade », alors que tant qu'ils ne sont pas traités, ils pensent qu'ils ne sont pas malades.

Jean-Michel Vimond : Je vais rebondir sur le refus de traitement parce qu'au fil de la préparation de la Journée, me sont revenus des appels qui avaient tous pour objectif de s'expliquer, ou d'en découdre, avec l'écouter, sur le refus de traitement. De ces appels ressortent à peu près les mêmes motivations, que je vais décrire. J'ai été amené, lors de quelques entretiens, à constater un retournement assez surprenant sur la décision de commencer ce traitement. Ce retournement s'est fait sur des éléments extrêmement intimes et personnels. Je prendrai deux exemples particuliers pour montrer le mécanisme qui intervient chez une personne pour 1 : accepter de prendre le traitement, 2 : s'y engager vraiment.

Ces appels avaient pour points communs de concerner des personnes qui allaient bien, à qui on venait d'apprendre qu'à l'approche de 200 CD4 il faudrait commencer un traitement. Pour certaines personnes, le refus se maintenait depuis plusieurs années. Une dame notamment, avec qui on avait commencé à en parler à partir de 350 CD4, et qui, une fois à 200, ne voulait toujours pas. Le simple fait de répéter ces arguments médicaux provoquait chez cette personne une réaction très vive, elle savait déjà tout ça. On est donc passé aux motivations personnelles de refus. Je peux regrouper les arguments en trois catégories : les représentations de la maladie, la représentation des effets secondaires et la stigmatisation. Les personnes ont bien compris que prendre des traitements leur permettrait d'éviter d'être malade, mais l'idée de commencer un traitement réveille en eux la notion de maladie et les images véhiculées un peu partout, encore en France ou dans les pays dans lesquels les traitements ne sont pas accessibles. C'est paradoxal. On offre le moyen d'éviter d'être « comme les personnes que j'ai vues ». Mais, en même temps, prendre les médicaments ça veut dire « je suis comme ces personnes là ». Et c'est un obstacle souvent difficile à surmonter, auquel s'ajoute la crainte des effets

indésirables qui, là, repose parfois sur l'expérience de l'entourage, mais aussi beaucoup sur le fait – et je l'ai vérifié à plusieurs reprises – que les effets secondaires leur avaient été présentés comme la raison pour laquelle il ne fallait pas être contaminé – ce qui ressort des campagnes de prévention. Je me suis aperçu que, pour certaines personnes, ces effets secondaires étaient perçus à l'égal de la maladie elle-même. Je voyais se superposer pendant les entretiens, les notions de « maladie grave », « traitement », « effets indésirables ». Ce sont des termes que l'on entend dans d'autres pathologies, notamment les cancers. Bien souvent, la crainte de la personne se référait aussi à ces autres pathologies, ce qui rendait la prise de traitements doublement inenvisageable. Et puis, il y a la stigmatisation. Les effets indésirables comme les lipodystrophies sont connues. « Que va-t-il se passer à mon boulot ; dans ma famille, si on ne connaît pas ma séropositivité ? on va me repérer ». Il y a aussi la stigmatisation liée à la simple prise de médicaments. Dans certaines familles, pour certaines personnes, l'annonce de leur séropositivité est inenvisageable. Elles souhaiteraient prendre leurs médicaments en cachette, mais dans certains cas, ce n'est pas possible.

Lors de certains appels, j'ai assisté à des revirements de situation opérés par la personne elle-même qui m'ont surpris. Ils ont eu lieu lorsque l'entretien s'est détaché du traitement, des informations pratiques et techniques, et s'est reporté à des éléments de vie – il est courant, pour les écouter, de ne pas aborder seulement la partie technique mais aussi ce qui motive la personne, ce qui l'a poussée à appeler. Je vais vous citer deux exemples. Le premier ne concerne pas directement le VIH, mais je le crois très significatif. Il s'agit d'une pathologie cousine si l'on peut dire : l'hépatite C. Une dame, mère de famille, qui se savait porteuse du VHC depuis quelques années avait, depuis qu'elle en avait parlé à son entourage, vécu une espèce d'ostracisme au sein de sa propre famille. On venait de lui annoncer qu'il fallait qu'elle commence un traitement, ce qui l'a surprise puisque, au début d'une grossesse, on lui avait dit que le traitement n'était pas important. Lorsque se pose de nouveau la question du traitement, elle y oppose un refus catégorique. On reparle de ce qui s'était passé, du déroulement de ses journées... Et petit à petit, un sujet, d'abord anodin, réapparaissait de manière récurrente : « je ne peux pas embrasser mon bébé ». Elle avait eu l'habitude pour ses trois autres nourrissons de les embrasser sur la bouche. Entre le troisième et le quatrième enfant, il y avait eu l'annonce de l'hépatite C, et tout se focalisait sur le fait qu'elle était convaincue de ne pas pouvoir embrasser son quatrième nourrisson. Le fait simple de lui dire « vous pouvez l'embrasser, ça ne se transmet pas comme ça l'hépatite C », a provoqué, d'un seul coup, un silence, puis des sanglots. Nous avons ensuite pu reprendre la discussion et elle a alors accepté de reconsidérer la perspective du traitement. Elle a trouvé en elle-même, et en relation avec son bébé, la force d'envisager des effets secondaires de traitements.

Le deuxième exemple concerne une dame qui repoussait depuis deux ans la proposition de traitement. Le fait

d'argumenter sur les bénéfices qu'elle pouvait retirer du traitement la mettait hors d'elle. On a évoqué sa vie, les circonstances difficiles qu'elle a connues, et petit à petit, a émergé le fait qu'elle avait aidé son fils – ancien toxicomane, maintenant majeur, vivant mieux et ayant un travail – à se convaincre qu'il devait se soigner. Au téléphone avec moi, elle s'est remise dans la situation d'expliquer à son fils pourquoi il devait se soigner. Et elle a d'un seul coup réalisé que les phrases qu'elle venait de prononcer s'adressaient à elle-même. A ce moment là, il y a eu un retournement. On a pu envisager la prise de rendez-vous à l'hôpital et une discussion sur les effets secondaires. Pour moi, tout s'est passé comme si la rationalité de la personne était telle qu'elle ne faisait pas le poids contre la rationalité des traitements et celui de tout l'accompagnement dont elles avaient pu bénéficier soit à l'hôpital soit en soin privé. Et ce n'est qu'un élément personnel, affectif qui a pu donner à ces personnes la force d'envisager que les obstacles étaient surmontables.

Marek Korzec : Les lignes de conduite, les recommandations d'initiation du traitement ont tendance ces temps-ci à remonter. Le traitement risque d'être beaucoup plus précoce. Des études récentes, une américaine, l'autre anglaise, ont montré que le succès des traitements était plus importants quand ils correspondaient aux recommandations. Ces lignes de conduite nécessitent la conviction du médecin pour qu'il la communique en colloque singulier au patient. Comment faire pour que les médecins dans la prise en charge en ville acquiert cette conviction vis-à-vis des nouvelles lignes de conduite ? Ce qu'on peut observer, c'est que ces temps-ci les consultations sont souvent éloignées de plusieurs mois, ne durent souvent que peu de temps. De quelle manière tout cela devrait-il être changé pour qu'une prise en charge correcte puisse aboutir dans de bonnes conditions ?

Daniel Vittecoq : Vous posez le problème de la coopération entre les différents acteurs du système de soin qui est extrêmement importante et qui se pose aujourd'hui lorsque le médecin traitant n'est pas le médecin hospitalier. Certains malades demandent que le médecin hospitalier soit leur médecin traitant, ce qui à mon avis est un peu une erreur. Le médecin hospitalier est normalement celui qui doit être impliqué dans la première prescription. Et là, le patient est obligé de repasser par le médecin traitant. Je crois que cette boucle, qui a un peu volé en éclats avec le problème de moyens et de disponibilité des réseaux, devrait être renforcée. Il faut des partenariats pour que partout où il se retourne, le malade ait les mêmes réponses.

Je profite d'avoir la parole pour vous poser une question : J'ai un peu l'impression que dans les hésitations des patients, le pronostic n'apparaît pas. Ce qui les inquiète c'est la stigmatisation, les effets secondaires. Parfois, face à un refus et si on gratte un peu, on découvre l'image de l'échec de quelqu'un d'autre. C'était très criant avec l'AZT qui était d'abord un miracle et qui fut ensuite banni parce que les gens qui mouraient avaient tous eu de l'AZT.

Jean-Michel Vimond : Les représentations, c'est dans l'entourage et dans le passé, un proche, un ami qui est décédé. Il y a la peur d'assimilation. C'est très difficile d'expliquer que le contexte n'est pas tout à fait le même.

Daniel Vittecoq : C'est un exercice difficile parce que le traitement est le même et les doses sont sensiblement les mêmes.

Hugues Fischer : Je remercie Jean-Michel Vimond d'avoir apporté au débat cette notion importante de la perception qu'à la personne vivant avec le VIH, avant et après le traitement, parce que c'est désormais surtout le traitement qui représente, dans son vécu, la réalité de la maladie. Ce changement-là est extrêmement important. On ne peut pas envisager ces démarrages de traitement sans avoir ça à l'esprit.

Je voudrais poser une question : un certain nombre de résultats – je pense surtout à des études de cohortes – ont tenté de montrer que finalement, quand on commençait un traitement tôt, les effets secondaires étaient moindres. C'est un élément intéressant mais recouvre-t-il la réalité dans ce que vous voyez couramment ? Et est-ce perçu par les personnes ?

Daniel Vittecoq : Pour les médicaments en général, plus ils sont commencés tôt, mieux ils sont tolérés dans la vie. Tandis que plus ils sont donnés à des populations vulnérables et en poly pathologies moins la tolérance est bonne. Plus on commence tôt un traitement, mieux il est toléré, mais le problème est qu'il sera utilisé beaucoup plus longtemps. Il y a le pour et le contre. Je rebondis sur ce que disait Jean-Michel Darieussecq sur les traitements séquentiels, c'est une opportunité qui, de temps en temps, à la demande des patients, peut avoir du sens.

Dominique Costagliola : Quand j'ai dit que la question était académique, c'était volontairement provocateur. La question se pose quand il y a le choix. En revanche, et c'est ce sur quoi je voulais insister, assez souvent, il n'y avait pas tellement de choix parce que l'urgence médicale prime.

Je voulais aussi revenir sur les refus de traitement. Sur la diapositive d'Andrew Philips sur les décès dus sida en 2005 au Royaume-Uni, 8% étaient attribuables à des patients qui étaient suivis et ne voulaient pas être traités. Ce que Jean-Michel Vimond retranscrit du ressenti des patients qui appellent est une réalité sur laquelle il faudrait certainement se pencher plus sérieusement que cela n'a été fait jusque-là.

Laurence Weiss : Avec certains patients, c'est parfois compliqué de mettre en route un traitement et de se mettre dans les conditions idéales pour une adhérence et une observance totale au traitement. Ce que fait Sida Info Service par rapport à l'écoute, pour essayer de convaincre des patients de prendre un traitement, est une très bonne chose. Je pense qu'il y a une responsabilité des soignants et des centres hospitaliers, parce que c'est plus difficile à

mettre en place en ville, dans une approche pluridisciplinaire avec des infirmières qui prennent du temps avec les patients pour faire de l'éducation thérapeutique et discuter des problèmes qu'ils peuvent rencontrer dans la mise en place du traitement, dans le quotidien. Je pense que cela devrait être fait en amont. Cela peut d'ailleurs aussi être fait au sein des associations.

Daniel Vittecoq : Je suis complètement d'accord, entre autres sur le problème des infirmières. La facturation des hôpitaux de jour est un vrai problème à l'heure actuelle parce que l'observance thérapeutique et l'éducation thérapeutique ne sont pas pris en compte. Il risque d'y avoir une démotivation des équipes pour des questions de ressources et de moyens.

De la salle : Quelques fois, les gens refusent de prendre les traitements parce que ce n'est pas leur priorité. Pour des patients précaires, la première priorité peut-être d'avoir un toit, de régulariser une situation administrative ou simplement d'avoir à manger. Le bénéfice, on ne le sent que lorsque l'on est déjà sous traitement.

Bernard Elghozi (médecin à Créteil) : Je suis médecin hospitalier le matin, généraliste, animateur d'un réseau ville-hôpital l'après-midi et impliqué dans l'histoire des réseaux VIH depuis quelques années. Je voudrais faire quelques réflexions. La première, c'est que les recommandations, c'est bien, mais la vraie vie n'y correspond pas forcément. J'ai de plus en plus de patients pour lesquels on inaugure un traitement alors qu'ils ont moins de 100 CD4. Des patients qui n'étaient pas connus, qui n'étaient pas au fait de leur séropositivité. D'emblée, on est en situation d'urgence, il faut commencer à les traiter et leur faire accepter le principe du traitement. C'est le balancier entre les logiques de santé publique, les recommandations nationales et le colloque singulier.

Deuxième réflexion : Il y a effectivement tout un travail, qui ne se fait pas que par les médecins, d'éducation pour la santé, d'information, d'éducation thérapeutique, d'accompagnement d'aide à l'adhésion au traitement, qui implique d'autres professionnels comme des infirmières, des psychologues, des gens qui ont une formation d'éducation pour la santé. On a besoin de gens qui ont ces compétences. Or, dans les hôpitaux actuellement, avec la T2A (Tarification à l'activité), ces professionnels, parce qu'ils ne rapportent pas d'argent, ne sont pas reconnus, ne sont pas valorisés.

Troisième réflexion : Les choses ne peuvent pas se faire uniquement à l'hôpital, elles ne peuvent pas se faire uniquement en ville. C'est ensemble qu'il faut avancer. Les réseaux, ont été mis en place à moitié, et aujourd'hui on ne sait plus très bien où on va. Il n'y a pas de volonté politique. Depuis deux ans, il y a eu une coupe de 20% sur l'enveloppe des réseaux sur la DRDR (Dotation Régionale de Développement des Réseaux), puis, avec la transformation de la DRDR dans les nouveaux dispositifs, une diminution d'environ 20%. Une nouvelle coupe de 5 à 10% va intervenir dans les

jours qui viennent. Réseau ou pas, il y a quelque chose à retravailler sur les articulations entre la ville et l'hôpital. Le suivi alterné est une des réponses, mais il faut le construire. Et que ça réponde aux besoins des patients et pas seulement à nos fantasmes de professionnels. Naïvement, je pensais que les COREVIH pourraient servir à reprendre ce flambeau.

Patrick Philibert : Pour un certain nombre de ces patients qui arrivent avec moins de 100 CD4 le diagnostic n'a pas été fait parce que le médecin de ville n'a pas pensé à le faire alors que des situations cliniques auraient dû l'y amener. Il y a un gros travail à faire auprès des médecins de ville pour qu'ils repèrent mieux les patients avant qu'ils n'arrivent à l'hôpital dans un état avancé.

De la salle : Il faut aussi rester mobilisé contre les franchises ; parmi les gens que je reçois, certains ne prendront pas le traitement ou l'arrêteront pour cette raison.

Camille Cabral (PASTT) : Notre association, avec le centre européen de surveillance du sida, a étudié un groupe minoritaire assez stigmatisé du fait de son statut social, les transgenres et travailleuses du sexe. On a vu que ces personnes ne se préoccupent pas en priorité du sida mais de tout ce qui est lié au social : la famille, de quoi manger, la régularisation du séjour pour les migrants, etc. Ces personnes n'ont pas une égalité de droits, de liberté, conformément à ce que prévoit la loi française. Elles se sentent complètement trahies. Comment faire qu'elles aient une assez haute estime d'elles-mêmes pour suivre un traitement et même utiliser le préservatif ?

Christophe Depeau (Actif Santé) : Concernant la prise en charge médicale précoce y a-t-il des améliorations ? Dans mon cas, lorsque j'ai initié un traitement avec des anti-protéases, je savais qu'il y avait des problèmes métaboliques beaucoup plus importants qu'avec une molécule comme de la névirapine, et il a fallu que j'insiste auprès de mon médecin pour qu'on fasse un dosage plasmatique d'antirétroviraux. Par ailleurs, cela fait plus de 10 ans que je prends du *truvada®*, on ne m'a toujours pas proposé d'ostéodensitométrie alors que je sais que 60% des personnes traitées souffrent d'ostéopénie. Va-t-il y avoir des recommandations auprès des médecins pour mieux prendre en charge les effets secondaires liés aux médicaments ?

Daniel Vittecoq : Les recommandations devraient être réactualisées assez rapidement. Ces recommandations sont globalement le langage commun des différents acteurs du système de soin par rapport à la prise en charge. À mon avis, l'assurance maladie se cale aussi dessus.

Marianne L'Hénaff : Le groupe d'experts sur la prise en charge médicale a en effet recommencé à se réunir. Vous savez, les experts non plus ne sont pas tous d'accord. On

finir par arriver à une espèce de consensus, mais il reste de petits flottements. Nous mêmes, dans le milieu associatif, nous ne sommes pas tous convaincus de la nécessité de changer les recommandations en matière d'initiation de traitement. On reste très vigilant sur les effets indésirables des traitements, et sur l'allongement de la durée de traitement, même si on est assez convaincu que du point de vue immunologique et virologique, il vaut mieux traiter plus tôt. On a de nouveaux médicaments encore moins toxiques, c'est vrai, mais surtout à court et moyen terme. A très long terme, on ne sait pas grand-chose.

Daniel Vittecoq : Un commentaire sur ce que vous disiez sur l'ostéodensitométrie. Je ne sais pas comment le groupe d'experts répondra sur le sujet, mais le problème est le traitement à la limite de l'ostéoporose ou de l'ostéopénie. Quelle prise en charge préconiser?

Par ailleurs, j'ai des craintes par rapport à notre système de santé, avec notamment ce qui était évoqué tout à l'heure sur la tarification, etc. Dans la problématique VIH, et l'expérience au quotidien le montre, il y a deux types de population différents, l'un, à l'image de cet amphithéâtre, fait de gens très informés, l'autre confronté à des problèmes sociaux de plus en plus présents. J'ai très peur que s'instaure une prise en charge à deux vitesses. Il y a des cas où on se dit qu'il serait temps de commencer un traitement, par exemple, mais on sent aussi que si on le faisait, au stade où en est le patient, on irait vers un échec, parce que la couverture sociale n'est pas adaptée, parce qu'il y a des problèmes d'environnement. À côté de la question du traitement en soit, il y a tout un ensemble d'aspects qu'il faut prendre en compte.

Luc de Saint Martin (médecin, CHU de Brest) : Ce qui est frappant, c'est que pratiquement personne ne discute du bien fondé de commencer tôt. Tout le monde se demande « comment faire pour commencer tôt ? ». On avait fait faire une thèse il y a quelques années sur les recommandations et la pratique, en reprenant toutes celles émises depuis 10 ans au niveau national. Elle indique que la pratique précède de 6 mois les recommandations. Dans un petit CHU de Province, au moment où les recommandations sortent, ça fait en moyenne 6 à 8 mois qu'on les applique déjà. Ce qui est discuté maintenant, est déjà, dans les faits, en pratique partout en France. Ce sont des recommandations de consensus. Ça avalise quelque chose qui est déjà dans les pratiques, et pas l'inverse.

Par ailleurs, cette réflexion sur l'initiation précoce du traitement va très vite reposer la question de la représentation du sida dans la société. Tout à l'heure, quelqu'un évoquait les campagnes d'information qui invoquent la lourdeur de traitement. Cela signifie qu'il va falloir renoncer à utiliser cet argument pour renforcer la prévention. Autrement on aura du mal à faire admettre qu'il faut probablement traiter tout le monde. On en est pas là, bien sûr. Et je suis d'accord sur le fait que la mise sous traitement des patients au-dessus de 500 CD4 relève des protocoles de recherche. Ces recherches doivent avoir

lieu afin que nous puissions répondre vite à la question « doit-on traiter au-dessous de 500 CD4 ? ». À l'heure actuelle y a-t-il un argument scientifique pour ne pas traiter à moins de 500 CD4 ? Je pense que personne n'est capable de fournir un argument objectif.

Marianne L'Hénaff : On a dénoncé les effets indésirables haut et fort, et il le fallait parce que certains médecins refusaient de prendre cet aspect en considération. Mais maintenant, beaucoup de futurs patients ont cette représentation là – même si on n'utilise plus les mêmes combinaisons. Sans dire que les médicaments sont parfaits – ce qui est loin d'être le cas – nous aussi, nous sommes obligés de faire marche arrière et de parler différemment aux gens qui viennent nous voir pour savoir s'ils doivent prendre un traitement et lequel.

Elisabeth Dianza (La Résilience) : On parle de plus en plus de vieillir avec le VIH. Si on prend l'exemple d'une jeune de 18 ans, il vient d'être dépisté et est séropositif, il a un taux élevé de CD4, disons 500, on le met sous traitement. Ce jeune pourra-t-il l'accepter et supporter le traitement toute sa vie ? Comment peut-il appréhender toute une vie sous traitement ?

Daniel Vittecoq : Le cas que vous proposez, dans une situation où l'on traiterait les personnes qui ont un taux de CD4 de plus de 400, poserait au malade le même type de question que pour un diabétique insulino-dépendant qui sait qu'il devra prendre de l'insuline toute sa vie.

De la salle : Je suis un peu gêné par la tournure des débats. Il ne faut pas oublier qu'au début de l'épidémie, quand on était diagnostiqué, on n'avait plus que quelques mois de survie. Nous sommes un nombre non négligeable de gens ici à avoir 25 ans de séropositivité. Or, nous ne sommes pas tous marqué par les traitements. Il faut avoir un autre discours sur les effets indésirables. Il ne s'agit pas de les nier, et je ne dis pas non plus qu'il faut gober et se taire, mais, au risque d'être provocateur et je l'assume, j'ai l'impression que ce sont un peu des réflexions de privilégiés que nous avons. Des tas de gens dans le monde entier seraient ravis d'avoir les traitements que nous avons. Pour moi et pour plein de gens autour de moi, si on est là, c'est grâce aux médicaments – même si j'ai été le premier à avoir rouspété pour en savoir plus sur la toxicité.

Michel (Aides) : Je suis séropositif depuis 22 ans. Ça me gêne un peu cette question des 500 CD4. J'ai attendu 10 ans avant de tomber à 200 CD4 et je pense que ce qui est très important, ce sont les effets secondaires. Avec les nouvelles thérapies que j'essaie et qui contiennent du Norvir® l'un des effets est la survenue de diarrhées qualifiées d'invalidantes. Ces effets secondaires ont un vrai impact sur le moral. Actuellement, nous avons aussi des cas de jeunes qui vivent très mal le Sustiva®. Même si on a 25 molécules efficaces, il y en a pas mal qui ont des effets

secondaires dont vous, médecins, devez tenir compte. Et quand vous parlez de démarrer un traitement à 500 CD4... Démarrer un traitement, c'est comme une deuxième entrée dans la maladie. La troisième étape, c'est quand vous cassez votre pipe, celle-là, on en parle moins...

Fred (Act Up-Paris) : Ça me paraît un peu léger aujourd'hui de simplifier un discours en disant que certaines personnes ne veulent pas prendre de traitements parce qu'elles ont peur des effets secondaires. Je pense que les problèmes sont beaucoup plus profonds et sont liés à la place des séropositifs dans la société, au regard de la société sur les séropositifs et à notre perception de l'avenir. Les traitements ne sont vraiment qu'accessoires, je dis cela et je suis seropo depuis 22 ans, je prends des traitements depuis maintenant 11 ans. Effectivement, c'est très compliqué. Mais c'est encore plus compliqué aujourd'hui d'être précaire, de ne pas avoir de toit, d'être taxé non stop par le gouvernement à chaque fois qu'on va chercher une boîte de médicament. Ce qui va nous poser un vrai problème en terme d'allongement de la vie pour les séropositifs, c'est cette intégration dans la société et la possibilité de vivre dans des conditions décentes.

Sylvie de Chacus : Pour revenir à l'intervention d'Elisabeth qui parlait d'un jeune de 18 ans, j'ai trouvé la réponse de Daniel Vittecoq un peu expéditive. C'est quand même ce genre de questions qui devrait nous interpeller tous. On peut comparer le cas de ce patient à celui d'un diabétique, mais ce qu'on attend de vous, en tant que spécialiste, ce n'est pas qu'une réponse de médecin. Ce jeune de 18 ans attendra des réponses à des questions d'ordre psychologique et social. J'aimerais qu'il y ait quelques pistes de réflexions pour aider les associations à mieux soutenir ces cas là.

Daniel Vittecoq : Je suis désolé si ma réponse a été maladroite. Je vois des patients de 18 ans, nouvellement contaminés, qui ont un taux de CD4 bas, ça arrive. Si je suis totalement convaincu de la nécessité d'un traitement, que je les sens perdus, ayant des difficultés à imaginer l'avenir, j'essaie de les convaincre. Mais mon problème n'est pas très différent de celui du diabétologue, de celui du neurologue qui voit une jeune fille atteinte d'une sclérose en plaque, etc. Ce sont des problèmes d'ordre médicaux. Les traitements dans certaines maladies ont beaucoup d'effets secondaires, dans d'autres peu. Je suis toujours un peu fatigué d'entendre dire que les médecins ne prennent pas en compte les effets secondaires. Je crois qu'on a essayé de limiter les choses, on a évité de casser des malades avec les effets secondaires cardio-vasculaires, même s'il y a des patients VIH qui sont décédés d'infarctus du myocarde. Aujourd'hui, y a-t-il quelque chose qui soit spécifique du VIH par rapport à d'autres cas de pathologies ? C'est une difficulté à laquelle nous sommes confronté dans la prise en charge en général : dans tout traitement, il y a le pour et le contre. C'est un

problème d'éthique médical, de déontologie ; si à un moment donné, un médecin a le sentiment que pour un patient, il est vraiment très utile de faire quelque chose, en son âme et conscience, lors du colloque singulier, qui est quelque chose de très particulier, il doit essayer de faire passer ce contact. Ce n'est pas facile. Si l'exemple du diabétique n'est pas bon, on peut en trouver d'autres. Mais à vrai dire, si on doit prendre un traitement à un moment donné, ce n'est pas pour s'amuser. Si on peut éviter de prendre un traitement, c'est toujours mieux – et on fait des économies, en plus. Il faut certainement qu'on travaille tous ensemble à de nouvelles images du VIH.

Patrick Philibert : C'est un sujet qui est très important même s'il ne correspond qu'à très peu de patients : les patients jeunes. J'étais très intéressé par la dernière diapositive de notre collègue belge qui montre les difficultés, arrivés à l'adolescence, pour convaincre les jeunes patientes et patients de prendre leurs traitements antirétroviraux parce qu'ils se projettent dans un avenir d'adultes épouvantable. Ils ont déjà pris ces traitements pendant toute leur enfance. Lorsqu'ils sortent des services de pédiatrie, ils ne sont plus cocoonés. Dans les services d'infectiologie, c'est difficile. Tout le monde est désespéré. Les médecins infectiologues essaient parfois de travailler avec nous en ville pour essayer de les prendre en charge. Les problèmes d'observance des traitements, c'est vraiment une difficulté majeure pour ces jeunes patients.

De la salle : Il y a un mot que j'ai entendu plusieurs fois et que je n'aime pas tellement, c'est « conviction ». Je préfère qu'on se base sur des données plutôt que sur des convictions. Le problème en biologie est que les données sont statistiques. On ne peut jamais promettre à 100% que ça va marcher ou échouer. D'où la nécessité de mesurer le pour et le contre. Il me semble que le tournant actuel se situe en dessous de 500 CD4 parce que les données disent qu'il y a avantage à traiter en dessous de 500 CD4. Les médicaments sont moins toxiques aujourd'hui, il y a moins d'effets indésirables, ce qui incite à traiter précocement, même si on se base sur des statistiques. Au-dessus de 500 CD4, c'est vrai, on manque de données. Peut-être que maintenir quelqu'un entre 500 et 700 permettrait de faire des interruptions de traitement. Le rôle des associations est de pousser à ce qu'il y ait des essais pour obtenir des données et que les recommandations soient appliquées quand elles existent.

Jean-Michel Vimond : On a vu que la conviction détermine un acte de prescription et qu'en fait les recommandations viennent en suite. Donc la conviction précède la recommandation.

De la salle : J'ai une enfant qui est née séropositive et qui a 21 ans bientôt. C'est un combat tous les jours pour qu'elle prenne son traitement. Pourtant, elle a connu le décès de sa mère, de sa sœur. Elle est passée de la pédiatrie au service d'adultes avec difficulté, avec l'avenir professionnel qui s'ouvre et le refus d'être malade.

Je me fâche avec elle. Mais il faut pouvoir se dire que toute personne est acteur de sa vie. Moi, séropositif et volontaire à Aides en Gironde depuis des années, quand je rencontre des personnes en milieu hospitalier, j'essaie de reproduire ma positivité pour les faire basculer sur un désir. Je ne dis pas : « il faut prendre ton traitement » mais « ça me réussit, ça peut te réussir, tente ». Toutes les personnes concernées de près ou de loin, on est tous là pour faire passer le message. Il faut faire avec les effets indésirables, il faut avancer et pas pleurer sur son sort si on veut arriver à quelque chose.

Bruno Spire (Président de Aides et chercheur à l'Inserm) : Je voudrais intervenir sur ce qui a été dit sur les effets indésirables. Il semble que les effets indésirables, perçus par les patients en tout cas, ce n'est pas seulement la toxicité des molécules. Il y a souvent derrière, ce qui a été rappelé par d'autres, les problèmes sociaux, de stigmatisation, de difficultés à vivre avec le VIH. Dans le système de soins actuellement, la seule façon d'interagir avec son médecin, éventuellement, c'est de parler d'effets indésirables, de son mal-être parce qu'il n'y a pas d'autres façons de rentrer dans le dialogue, souvent pour des raisons de temps, de consultations courtes. Ce qu'on nous propose, et encore pas toujours, ce sont des consultations d'observance. On devrait peut-être les proposer à tout le monde et pas comme c'est le cas pour le moment essentiellement aux personnes en échec de traitement en disant que c'est un problème d'observance. Il manque un espace pour s'éduquer, parler de ses difficultés à vivre avec le VIH en général, et pas que de ses difficultés médicales. Une option serait de transformer ces consultations d'observance en quelque chose de plus global qui soit des consultations de soutien qu'on puisse avoir dans les services hospitaliers. Ce qui permettrait dans les différents centres de prise en charge, en complément avec le travail des associations – sachant que, comme Guy l'a dit, elle ne sont pas présentes partout – d'avoir des lieux pour pouvoir être soutenu de manière globale et sans être uniquement centré sur le médicament.

Marianne L'Hénaff : Je voudrais insister sur ce qu'a dit Bruno. Ça fait quelques années qu'on insiste beaucoup à l'ANRS ou dans les réunions du rapport d'experts sur le dépistage de la dépression. D'après ce qu'on peut savoir et voir, elle est assez importante chez les séropositifs, co-infectés etc. Or, ça joue un rôle important, pas seulement sur la qualité de vie mais aussi sur l'observance aux traitements.

Christiane (Aides, Bordeaux) : C'est intéressant effectivement qu'on puisse prendre en compte les difficultés des malades à prendre leurs traitements mais aussi tous leurs problèmes sociaux. Mais, il faudrait que nous, en tant que volontaires, on soit reconnu et qu'on ne passe pas toujours notre temps à battre pour exister auprès des instances. À Bordeaux, on a mis des années à avoir une permanence à l'hôpital. Tous les jours, il faut se motiver sur le terrain,

il faut se justifier d'être présent à l'hôpital. Vis-à-vis du COREVIH, c'est pareil, on est encore dans une procédure où il va falloir qu'on justifie de notre action et de ce qu'on est. Alors que dans les recommandations des experts, il est bien dit que les associations interviennent à part entière dans la prise en charge des personnes.

De la salle : L'intitulé du débat posait une question à laquelle on attendait une réponse. Le fait d'entrer dans le débat complexifie la réponse. Bien sûr, c'est parce qu'on est dans un débat compliqué, multiforme... Ce qui est déstabilisant, c'est qu'on n'a pas aujourd'hui la possibilité de conseiller ou de rassurer quelqu'un qui est récemment seroconverti, ce qui est mon cas. Aujourd'hui, je me demande quel type de traitement puis-je envisager ? Quand vais-je commencer un traitement ? Et le corps médical me donne plus le sentiment d'une forte incertitude. Dans cet intervalle où je vais attendre que mon taux de CD4 baisse progressivement jusqu'à atteindre les seuils de recommandations futures, le corps médical peut-il me donner un certain nombre de règles de comportement qui permettraient, de façon alternative par rapport au traitement futur, de différer l'intervention du traitement, par une hygiène alimentaire ou une hygiène de vie par exemple ? Ce sont des questions que j'ai déjà posées et auxquelles on ne m'a pas vraiment donné de réponse. Je suis là en train d'attendre simplement un compte à rebours d'un taux de CD4 qui va inéluctablement décroître. Je me sens impuissant à gérer psychologiquement cette attente de traitement. Je suis presque tenté à 700 CD4 de commencer un traitement juste pour me sentir plus pro actif dans la gestion de ma maladie. Cette incertitude médicale induit une certaine passivité.

Marec Korzec : Je dois vous dire qu'en tant qu'écouter Sida Info Service, très fréquemment, j'entends cette réaction de la part de nouvelles personnes infectées.

Patrick Philibert : Ce qui a changé, ce n'est pas l'infection à VIH mais les bons résultats avec les traitements. C'est pour ça qu'on est dans cette incertitude. On a de plus en plus de molécules, on sait qu'on peut traiter durablement, mais en même temps ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires. Nos incertitudes sont liées à cela plus qu'aux changements de l'infection VIH.

Daniel Vittecoq : Vous ne devez quand même pas sortir totalement démuni. Comme l'indiquait une de mes diapositives, on a quand même la chance, et tout particulièrement en France, d'avoir des recommandations nationales qui sont le discours commun pour prendre en charge les gens. Il y a peu de pathologies qui ont des recommandations aussi claires que dans le sida. Le problème ensuite c'est où on met le curseur. Si on se réunit en disant c'est 350, aussitôt on se dit « d'accord, mais pour 370, pour 420... » Après, c'est un

peu de l'ordre de la sensibilité. Et puis, il y a le saut dans l'inconnu du traitement qui correspond aux chiffres plus élevés au dessus de 500 CD4. Au-dessus de 500 CD4, ça reste vraiment du domaine de l'essai thérapeutique. Pourquoi ? Parce que toute l'histoire des médicaments en général n'est faite que d'espoirs et de désillusions. La dépression, par exemple, est plus fréquente chez les personnes séropositives que les autres. Vous prenez ce que j'ai dit tout à l'heure sur les antidépresseurs. Si c'est une petite dépression pour laquelle une psychothérapie suffirait, on prend probablement un antidépresseur qui ne sert à rien et on est tous déçu. Donc le vrai problème est que, à un moment, il faut peut-être avoir du soutien en attendant le moment où éventuellement il sera bon de prendre un traitement. La question est un peu là. Bien sûr, dès qu'une information va venir dire que ça devient tangible à partir de là parce que des données ont été analysées et ont une valeur statistique parce qu'elles sortent du colloque singulier – et on a la chance dans le sida d'avoir cet outil là-, ça conforte une attitude pour élaborer des règles qui sont nouvelles. Donc je pense qu'on n'est pas tout à fait dans le brouillard.

Le même intervenant : Dans la mesure de traitement précoce, il y a le traitement médicamenteux et des démarches alternatives au traitement médicamenteux. Il n'y a pas un passage de « rien » à « médicaments ». C'est une maladie connue, ancienne. Mais j'ai l'impression qu'on découvre que, tant qu'on n'a pas un seuil qui aujourd'hui fait l'unanimité, on n'est pas malade et on n'a pas de comportement à adopter. La question du traitement précoce ne veut pas seulement dire traitement médicamenteux.

Marianne L'Hénaff : D'ailleurs souvent, une partie d'entre nous est assez convaincu que les anti-oxydants, vitamines... peuvent aider. Et en plus, c'est une bonne occasion de s'entraîner pour l'observance future des traitements qu'on prendra. Parce que l'observance, c'est aussi une répétition. On se formate le cerveau. C'est bien de commencer par les anti-oxydants qui véritablement peuvent aider. Ce n'est pas très reconnu par le milieu médical VIH lui-même, mais on sait qu'ils ont une action.

Marek Korzec : C'est peut-être une partie de la recette pour permettre à ceux dont les CD4 restent bas de monter au dessus de 500. En tout cas, il y a des études qui vont dans ce sens. ☐

Enjeux collectifs de la prise en charge précoce

Modération : Aurélie Verny (Aides, TRT-5)
et Frank Rodenbourg (Actions Traitements, TRT-5)

Quelles nouvelles approches du dépistage au regard d'une prise en charge plus précoce ?

Michel Ohayon, coordinateur médical, Sida Info Service

Le traitement précoce est le nouvel enjeu, mais la prise en charge précoce, elle, n'est pas nouvelle. On a toujours considéré préférable que les séropositifs soient suivis au plus tôt. Le lien entre dépistage et prise en charge précoce n'est donc pas nouveau. Ce qui l'est, c'est la réflexion lancée il y a un an à peu près par le CNS avec son rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage. La question du dépistage précoce ne peut être séparée de celle du dépistage tout court, et de la réflexion qui a lieu actuellement au niveau de la HAS, l'Afssaps, la DGS, l'ANRS et le groupe d'experts Yéni. L'autre question importante, c'est celle du dépistage élargi et de l'évaluation en cours de son coût/efficacité.

D'où vient-on ?

On travaille depuis vingt ans à partir d'idées dont beaucoup sont fausses. Par exemple : le counseling pré et post-test. On fait 5 millions de tests en France, et quasiment aucun n'est associé du moindre conseil préventif. Les CDAG ne font que 8% des tests. La plupart des gens vont dans des laboratoires privés, dont certains sans ordonnance, et échappent aux démarches prétendues ou réelles qui existent autour des tests. Selon une seconde idée fausse, une réglementation particulière ferait que le prescripteur du test est celui qui remet le résultat au cours d'un entretien afin d'expliquer la signification du test. En réalité, les tests sont rendus au labo. Dans l'Isère, avec des efforts, on est passé de 1,5% à 3% de tests rendus par le prescripteur. Autre idée fausse, les tests ne sont pas fiables, puisque quand quelqu'un reçoit un test négatif, on lui dit de le contrôler après trois mois. On oublie de dire qu'en vingt ans, les tests se sont sensiblement améliorés. Dernière idée fausse, on ne dépiste pas assez en France, alors qu'on est un des pays européens qui dépiste le plus après l'Autriche. Pourtant, il y a une réalité : des prises en charge tardives, du dépistage tardif, qui prouvent qu'on ne dépiste pas au bon moment ni au bon endroit.

Où va-t-on ?

La HAS a été saisie depuis un moment déjà, entre autre pour répondre à plusieurs questions : faut-il 1 test ou 2 ? Combien de temps dure la fenêtre de séroconversion ? Que faire avec les tests rapides ? Cela va donner lieu à des recommandations courant 2008. À mon sens, la question à se poser au sujet des tests

rapides, c'est : comment les utiliser, pour en faire quoi et de quelle manière ? Il faut également définir les modalités de l'élargissement de l'offre de dépistage hors les murs. Une nouvelle politique de dépistage pourra participer à une prise en charge précoce en permettant un dépistage plus tôt dans l'histoire de la maladie, incluant la primo-infection, et en améliorant la continuité entre dépistage et prise en charge.

Banalisation du test

Va-t-on aboutir à une banalisation du test, des occasions de recours au test ? Les associations ont souvent été réticentes à cette idée au cours de l'histoire. Banaliser le test reviendrait à banaliser la maladie, et donc entraver la prévention, c'est la déduction qui était faite. Cela a sûrement eu un sens, mais je ne suis pas sûr que ce soit recevable aujourd'hui. D'abord parce que la maladie est banalisée, qu'on le veuille ou non. L'expérience de la séropositivité en 2008 n'est peut-être pas plus sympa que celle de 1985, mais ce n'est pas la même. On ne peut pas raisonnablement fonder un discours de prévention sur la peur, qui ne serait plus celle de la maladie, mais celle du traitement. Et il n'est plus possible de faire de la prévention comme en 1995. En outre, on ne peut pas engager les gens dans un parcours de soin précoce en diabolisant les médicaments.

Retour aux fondamentaux

Une politique de banalisation ne peut se concevoir qu'associée à une politique d'excellence. Il y a plus que jamais une nécessité à offrir, en particulier à des

populations vulnérables ou exposées, un dépistage de qualité. On ne peut pas exiger des 150 000 médecins généralistes, dont la grande majorité ne verra jamais un séropositif de sa vie, de maîtriser le counseling. Cela doit être fait dans des lieux spécialisés avec des personnels spécialisés. Il faut un retour aux fondamentaux et je pense aux CDAG. J'en dis souvent du mal, car un endroit qui est ouvert deux fois par semaine entre 18h12 et 18h42 les semaines impaires ne correspond pas à ce qu'on en attend. Pourtant, certains CDAG sont aussi les seuls lieux ayant une vraie expertise, une vraie réflexion sur le lien entre dépistage et prévention, entre dépistage et prise en charge, et ceux-là doivent être renforcés. J'espère que cela fera partie des recommandations. Ces lieux doivent être reconnus des usagers, accompagner un traitement post-exposition, faire partie du diagnostic, car c'est là que le travail sur la primo-infection a vraiment un sens. Les CDAG pourraient d'ailleurs devenir des lieux de soin, car le passage d'un lieu de dépistage qui ne fait pas de soin à un lieu de soin qui ne fait pas de dépistage est sans doute une des explications aux 15% de « perdus de vue » la première année.

Beaucoup veulent faire des tests rapides dans le monde associatif, et c'est très bien. Il y a une place pour des stratégies bas seuil, avec les tests rapides, pour ceux qui ne sont pas dans une démarche classique. Mais cela veut dire qu'il faut aussi « démoraliser le test », c'est-à-dire ne pas engueuler les gens qui reviennent pour la dixième fois. Pour certains, le dépistage est une stratégie de prévention. C'est une réalité. ¶

Questions d'éclaircissement

De la salle : Vous parliez de rendre le dépistage plus accessible, mais que peut-on faire vis-à-vis des personnes qui ne veulent pas savoir ?

Michel Ohayon : Les personnes qui ne veulent pas savoir sont des personnes qui *a priori* ne veulent pas savoir. C'est là que l'utilisation de tests rapides dans des programmes bas seuil pourrait être intéressante. Aller vers les gens qui n'auraient pas fait la démarche. Je ne sais pas si ça peut marcher, mais je ne vois pas pourquoi ça ne marcherait pas. D'autres questions se posent ; il n'est pas envisagé d'utiliser les tests salivaires dans un proche avenir. Or, cela pourrait être intéressant dans les lieux de consommation sexuelle, par exemple.

De la salle : Ma question concerne les enjeux des tests rapides en termes de santé publique. Quels sont les avantages et inconvénients de cette technique ?

Michel Ohayon : Les enjeux sont probablement beaucoup moins importants qu'on le pense, car les tests sont largement accessibles et donnent un résultat rapide. Leur intérêt, ce serait de pouvoir faire du test hors site, hors laboratoire et de permettre aux soignants, aux associatifs

d'aller vers les gens qui n'ont pas accès aux tests pour leur permettre de bénéficier d'un dépistage et de rencontrer les soignants ou d'écouter un message de prévention.

De la salle : Si les CDAG devenaient des lieux de soin, est-ce que cela n'enlèverait pas l'anonymat et ne vaudrait-il pas mieux séparer l'annonce de la séropositivité de la prise en charge et des traitements, qui viennent après ?

Michel Ohayon : L'anonymat a été créé en 1988 pour répondre au problème de la transfusion sanguine, pour ceux qui venaient faire un test au don du sang. Je ne sais pas si aujourd'hui c'est un enjeu aussi important.

Séparer la prévention de l'information, du soin etc., c'est ce qu'on fait depuis le début. On se plaint toujours en France d'avoir une médecine curative, qui ne fait pas de prévention, de dépistage, etc., mais on reste dans une culture de séparation. Je suis favorable à des expériences où prévention, soin, information, dépistage seraient rassemblés. Je ne mets en pas en cause le système existant, mais il y a d'autres choses possibles.

De la salle : Dans le centre de médecine générale Marmottan, réservé aux toxicomanes, nous initions des traitements VIH et VHC depuis le début, par une sorte de tolérance des liens de réseau avec certains CHU. Un des éléments fondamentaux qui a permis d'améliorer le nombre de traitements pour le VHC, c'est que nous avons fait des diagnostics par fibrotest, sans envoyer les patients à l'hôpital. Que l'on fasse tout à la fois, de la prévention, du dépistage, du résultat, qu'on discute du traitement etc. est déterminant pour conduire les gens vers la meilleure solution, qui dans certains cas peut être le traitement.

Christine Rouzioux : Au sein du groupe Yéni, on est en train d'organiser un ensemble de soins bien regroupé pour éviter le « saucissonnage ». Cela dit j'ai aussi un peu peur qu'on soit obligé de lutter sur plusieurs fronts en même temps. Au sujet du test rapide, par exemple, modifier la loi et faire en sorte que nous biologistes, on lâche notre prérogative de faire du test, dans ma communauté de biologistes, ça ne passe pas !

De la salle : Je suis praticien hospitalier et je voudrais revenir sur le problème des extensions de compétence. Vous avez parlé des biologistes avec les tests rapides, M. Ohayon parle d'étendre les compétences des CDAG aux soins, le médecin généraliste de Marmottan prend en charge des patients sur un mode quasi spécialisé... Cela pose le problème de la qualité des soins et de la diminution de l'accès aux soins dans le domaine du VIH, du fait de la démographie médicale et du manque d'intérêt d'un certain nombre de confrères, généralistes ou hospitaliers. Mon vécu aujourd'hui après vingt ans de travail, c'est l'abandon de la prise en charge du VIH, avec des consultations de plus en plus chargées, faites par un plus faible nombre de personnes, et une difficulté à imaginer la relève. Je pose la question aux pouvoirs publics : dans les années à venir, comment vont-ils gérer le problème du creux de la vague dans le fonctionnement des hôpitaux ? ¶

Prise en charge précoce et transmission du VIH

Christine Rouzioux, Laboratoire de bactériologie-virologie, Hôpital Necker-Enfants malades

La question qui m'est posée est celle de la transmission sexuelle essentiellement au regard de la primo-infection, du risque de transmission lors de la primo-infection et éventuellement d'un argument supplémentaire s'ajoutant au débat : faut-il traiter tôt ?

La transmission sexuelle est due à la présence du virus dans le sperme et dans le compartiment génital féminin. Je parlerai davantage des résultats obtenus chez les hommes, car les publications sont plus nombreuses. Mais globalement, la littérature est peu abondante.

Présence de virus dans le sperme

On me demande souvent si le spermatozoïde est infecté. La réponse est non, ni infecté, ni infectable, ce qui transmet le virus ce sont des particules virales. En définitive, il y a deux éléments importants dans les compartiments génitaux masculins et féminins : des lymphocytes infectés et des particules virales à même de transférer l'infection.

Quels sont les facteurs associés à la présence de virus dans les compartiments génitaux et en particulier dans le sperme ? Le premier facteur est le stade clinique. Une personne ayant 100 000 copies/ml dans le sang est clairement plus infectieux que quelqu'un qui en a 1000. Au moment de la primo-infection, il y a un taux de virus particulièrement fort. Au stade chronique, des articles montrent que 90 à 100% de patients non traités ont du virus dans le sperme. Donc, une persistance continue de la contagiosité, avec un taux moyen qui augmente au cours du temps, de la même façon que dans le sang, si bien qu'au stade sida, l'infectiosité du sperme est élevée. On n'a pas de comparaison pour dire si c'est plus qu'en primo-infection, mais c'est élevé.

Les autres facteurs associés à la présence de virus dans le sperme sont les infections sexuellement transmissibles, les inflammations, l'absence de traitements, les partenaires multiples (parce qu'associé à un risque accru d'inflammations et d'IST). Un élément important particulièrement chez les femmes : les infections sexuellement transmissibles peuvent être asymptomatiques. Or, une inflammation locale est à l'origine d'une réplication virale augmentée et donc d'un haut risque de contagiosité.

Impact des traitements

Voici les résultats d'une étude que nous avons publiée dans *Aids* : au début des trithérapies, nous avons regardé l'impact des traitements sur le compartiment génital masculin. 18 patients ont participé à cette étude et ont donné des échantillons de sperme au moment de l'inclusion et à 1, 3, 6 et 18 mois. Le virus est d'abord présent dans le plasma sérial, et dans le sang. 100% des gens ont une charge virale détectable dans le sang à l'inclusion, avec un taux de virus élevé, et 92% des gens ont une charge virale supérieure à 400 copies dans le

Impact des HAART sur le taux de VIH dans le compartiment génital masculin

La dynamique de décroissance du taux de virus est différente dans le sang et dans le compartiment génital masculin (Leruez-Ville AIDS 2002)

n = 18 patients

	D0	M1	M3	M6	M18
ARV VIH plasma seminal > 400 cp/ml	92%	44%	18%	5%	0%*
ARN VIH sang > 200 cp/ml	100%	81%	41%	29%	17%
ARN VIH sperm cells positive	92%	37%	18%	40%	0%
ARN VIH cell. sang. positive	100%	100%	100%	100%	100%

* = pour 3 hommes, l'ARN VIH est décelable dans le plasma seminal (292, 100 and 10 copies/ml)

sperme. On constate une décroissance de la charge virale dans le sperme (à dix-huit mois, trois hommes ont quand même du virus décelable dans le sperme avec des chiffres qui sont compatibles avec une infectiosité) mais l'ADN VIH persiste dans le sang et dans le sperme. L'impact des médicaments sur la charge cellulaire existe également.

Une publication très importante en termes de transmission du VIH par le sperme vient de sortir dans *Cell*. L'équipe de Münch a mis en évidence une protéine dans le liquide séminal capable de s'auto-agréger en fibrille. Cette trame de fibrilles (Sevi) capture les virus, facilite la transmission sur les cellules et augmente l'infectiosité. Il y a un mécanisme d'amplification de l'infectiosité du fait de la présence de Sevi dans le liquide séminal. C'est un modèle qu'on ne peut pas reproduire in vitro, car dans nos cultures, on ne met pas la substance spermatique. C'est important de le dire parce que ce que dit M. Hirschel sur la négativité des échantillons que l'on mesure en charge virale est en partie faux, puisque nous ne pouvons pas être dans les mêmes conditions qu'*in vivo*.

Compartiments génitaux, VIH et HAART

Ce qu'il faut discuter en ce moment, c'est la variabilité de la puissance thérapeutique des différentes HAART sur le compartiment génital. Un point important concerne la prise irrégulière des traitements, qui signifie excrétion irrégulière et intermittente de virus. En cas d'arrêt de traitement, on constate un rebond virologique systématique, non seulement dans le sang, mais dans tout l'organisme. En cas d'IST, même si le patient est sous HAART efficace dans le sang, il peut y avoir du virus dans le sperme. Et selon les médicaments et les dosages, il y a un passage variable des médicaments, lequel ne se fait pas toujours très bien dans le territoire génital masculin.

Une des idées soulevées par les Canadiens et les Suisses est que la contamination est liée essentiellement aux gens en primo-infection. Nous ne retrouvons pas ces résultats dans la cohorte Primo. Je pense que c'est lié au contexte particulier des études canadiennes. Nous ne voyons pas non plus dans la cohorte Primo d'évolution de la fréquence de virus résistants chez les sujets en primo-infection. Dans la FHDH, nous avons de plus en plus de patients sous traitement et de plus en plus de patients à moins de 50 copies, il n'y a pas de diffusion importante de virus résistants.

Pour moi, il est sûr qu'au moment de la primo-infection il y a un taux élevé de virus et un haut risque de contagiosité. Mais il ne faut pas seulement se focaliser là-dessus : la primo-infection ne dure que quelques semaines, la vie du sujet infecté, plusieurs années. La contagiosité demeure cependant si les traitements sont mal pris. La pandémie est sans doute plus liée aux sujets en phase chronique qu'aux sujets en primo-infection. Les études canadiennes et suisses posent le problème d'études épidémiologiques particulières. C'est vrai que l'efficacité des HAART réduit considérablement la contagiosité et qu'un traitement précoce réduit d'emblée. Mais les rapports protégés restent une recommandation totalement d'actualité. □

Questions d'éclaircissement

De la salle : Vous avez parlé des remontées transitoires de charge virale lors d'épisodes infectieux, d'IST. Est-ce que n'importe quel épisode infectieux, une grosse bronchite par exemple, peut générer ces blips ?

Christine Rouzioux : Cela a été bien démontré pour les gripes, certaines vaccinations. Mais ces blips ont été mesurés dans le sang. La question est de savoir si on les mesurerait dans l'ensemble de l'organisme. On peut imaginer que oui, mais il n'y a qu'une publication qui le montre au sujet de la vaccination, où avaient été mesurées charge virale dans le sang et le sperme.

De la salle : Quand M. Hirschel dit que sur 220 000 sources documentaires, il n'a pas trouvé de source parlant de transmission avec une charge virale indétectable, c'est tout de même un peu troublant, alors qu'on n'a toujours pas de réponse scientifique claire sur la transmission par baiser ou par mastication. Ces données existent-elles ?

Christine Rouzioux : Pour la mastication, cela n'a pas été très bien étudié. Un abstract de la CROI 2008 parle de risque de transmission par mastication dans un contexte de femmes africaines pré-mastiquant la nourriture de leurs enfants. Je ne suis pas sûre de la totalité des résultats, mais c'est à explorer. Deuxième partie de la réponse : comme il n'y a pas beaucoup de publications, il est difficile de trouver des informations. C'est aussi un sujet relativement nouveau. Mais en cherchant de la bibliographie pour aujourd'hui, j'ai néanmoins retrouvé la présence du virus dans l'ensemble de l'organisme, les liquides biologiques, notamment dans la salive avec présence d'inhibiteurs de virus. La salive est dotée d'un système enzymatique extrêmement puissant qui détruit, dégrade, et entraîne une énorme perte de l'infectiosité du virus. La charge virale salivaire diminue de manière forte sous HAART. Ce qui est présent dans la littérature, et assez mal documenté, c'est la présence de blessures dans la bouche, de saignements qui peuvent être à l'origine de présence plus abondante de virus.

Il y a peu de publications concernant les cas de contamination à partir de sujets à charge virale indétectable dans le sang, même si nous avons vu, les uns les autres, quelques cas de contamination, y compris parmi

les couples sérodifférents. Il nous arrive dans le cadre de la procréation médicalement assistée (PMA), d'avoir des résultats de charge virale positive dans le sperme chez des sujets qui n'ont pas de charge virale dans le sang. Il serait peut-être temps de faire un état des lieux sur le sujet.

De la salle : Je m'interroge sur la question de l'observance thérapeutique dans ce contexte.

Christine Rouzioux : C'est l'un des éléments de réponse à la position de M. Hirschel : quelqu'un qui n'a pas de multiples partenaires, qui a une charge virale stable, qui n'a pas d'IST, qui a un ensemble de conditions très particulières, cela ressemble à de la théorie. Quand on connaît les difficultés d'observance, c'est évident que cela induit des risques lors des arrêts de traitement, qui induisent des rebonds virologiques avec des risques de transmission. Cela mérite d'être dit et redit.

Maxime Journiac : Il est vrai que les recommandations suisses s'adressent à des couples hétérosexuels. Rappelons des choses basiques : les muqueuses vaginales et anales ne sont pas les mêmes, il n'y a aucune donnée sur la sodomie, donc arrêtons. Après on ira pleurer, et ce ne sera pas la faute à la société ou à l'homophobie, ce sera notre faute, à nous qui aurons dit des conneries.

De la salle : Dans la vie courante, beaucoup de personnes n'utilisent pas le préservatif systématiquement, aussi bien chez les hétéros que les homosexuels. C'est bien documenté et les études montrent même un taux de non-protection plus fort chez les hétérosexuels que chez les homosexuels (Vespa, Aids). De ce qui est dit dans la recommandation suisse, tout est-il à mettre à la poubelle ? Ou peut-on utiliser des choses dans la pratique courante, au cas par cas, pour des personnes qui ont des difficultés avec le préservatif ?

Christine Rouzioux : Merci pour la difficulté de la question... Non, tout n'est pas à jeter bien sûr. C'est évident que M. Hirschel a bien ciblé une population restreinte, bien définie, qui pourrait effectivement prendre un certain nombre de risques. Peut-être qu'il a raison sur au moins ce groupe de personnes extrêmement stables dans leur couple, dans leur traitement. Le problème ce sont tous ceux qui n'entrent pas dans la définition et qui croient qu'ils y entrent. Et surtout le dérapage lorsqu'il demande qu'on modifie les règles de prise en charge de la PMA. Est-ce qu'il faut arrêter notre technique virologique ? On apporte aux français séropositifs la possibilité d'accéder à cette PMA, on a bien organisé la clinique, la virologie VIH et VHC et là, on nous dit de tout arrêter ! Au motif que cela coûterait trop cher et serait inutile.

De la salle : Quelle réponse apporter à des personnes qui vont aller voir leur médecin en disant : « j'ai 700 CD4, je veux commencer un traitement pour des questions de prévention » ?

Christine Rouzioux : Je suis d'accord et favorable à cette idée. Ce serait un vrai changement que les patients prennent en charge cette diminution du risque de la transmission. Et personnellement j'ai l'habitude de dire : le mieux serait d'initier un traitement à 500 CD4.

Olivier Jablonski : Sur la prévention, les Suisses sont sur une position raisonnable et raisonnée en fonction des données, qui est une posture de réduction des risques, pas de risque zéro. Cela faisait longtemps qu'ils voulaient avancer sur ce sujet, lié à la question de la pénalisation de la transmission. Il faut du débat public sur cette question, pas se contenter de réunions de groupes d'experts qui donneront des conclusions dans quelques mois. Nous avons besoin d'avoir les arguments pour pouvoir prendre les décisions.

Christine Rouzioux : Pour le comité d'experts, on essaiera de faire au mieux et au plus vite. Pour la PMA, j'ai trouvé que le texte de M. Hirschel ne pouvait s'appliquer qu'à la Suisse, pas du tout à nos conditions de soins en France. Notre combat est de permettre de continuer cet accès aux soins, les difficultés pour nous sont plutôt l'organisation du système de soins et les moyens. Ils se réduisent comme peau de chagrin et les consultations sont en nombre restreint pour les PMA.

Maxime Journiac : Je voulais revenir sur l'histoire des recommandations suisses et de la PMA. On est dans un système mondial dominé par le capitalisme. Je crains que les recommandations suisses s'alignent sur cette notion d'économie : on sait que les gens qui ont de l'argent feront la PMA, tandis qu'on dira aux autres : « bon, tu as une charge indétectable, fais-le » ! J'ai fait un sondage qui n'a aucune valeur statistique, auprès de femmes dont le partenaire est séropositif, aucune n'accepte de risquer de transmettre un virus à un enfant ! Entre deux adultes consentants, qu'on négocie le safer sex, d'accord. Mais le fait de risquer de transmettre un virus à un enfant, ce n'est pas envisageable, un enfant a le droit de naître en bonne santé. ☐

Aspects économiques : comment évaluer le rapport coût-bénéfice d'une prise en charge précoce ?

Sandrine Loubière, économiste, Unité U379 Epidémiologie & Sciences Sociales Appliquées à l'Innovation Médicale, Inserm

Mon intervention concerne les aspects économiques liés à la prise en charge précoce, et plus précisément le rapport bénéfices-coûts de cette prise en charge. Pourquoi cette question ? Lorsque l'autorité sanitaire décide de fixer des critères biologiques et cliniques pour mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques, elle engage un choix coûteux avec un certain degré d'irréversibilité. Il faut définir la taille optimale de la population à traiter. Là où les ressources sont limitées, il semble préférable de traiter en premier ceux pour lesquels le traitement serait le plus bénéfique. D'où l'intérêt de comparer les bénéfices et les coûts engendrés par une prise en charge plus précoce.

Rapport bénéfices-coûts

Il s'agit d'évaluer simultanément les bénéfices et les coûts collectifs de la prise en charge précoce et de proposer un indicateur de résultat sous forme de ratio coûts-bénéfices permettant de hiérarchiser les stratégies. Les bénéfices attendus sont, du fait de la restauration immunitaire, une baisse de l'incidence des infections opportunistes couplée à une baisse de la mortalité. Mais aussi un impact sur la répllication virale, la contagiosité et donc une diminution de la transmission. Des doutes subsistent en revanche vis-à-vis des effets secondaires ou du sur-risque des cancers avec l'allongement de la vie associé à la prise en charge précoce. Une autre question concerne le pourcentage des « perdus de vue », de ceux qui ressentent une lassitude vis-à-vis des traitements : augmenterait-il avec la prise en charge précoce – des traitements devant être pris plus longtemps ?

En termes de coûts, on peut s'attendre à une réduction, en raison d'un moindre nombre d'hospitalisations. Mais il s'agit uniquement d'hypothèses qui devront être testées et confirmées par des essais. En ce qui concerne les coûts indirects, les répercussions sur la vie professionnelle des patients, ils pourraient être de deux ordres : positifs si l'on réduit les hospitalisations et les arrêts maladie, en revanche si un traitement précoce est associé à l'arrivée d'effets secondaires plus précocement, on peut s'attendre à des répercussions négatives sur l'activité professionnelle des patients.

Cinq études

Nous ne disposons pas de résultats d'essais, mais il existe des modèles qui comparent des stratégies différentes en fonction de l'initiation du traitement. Je parlerai de cinq études. La première, publiée dans le *Journal of American Public Health* en 2001 (Schackman), porte sur des patients non-assurés et bénéficiant du

programme Medicaid pour les plus démunis. À partir des simulations des données d'une cohorte et d'essais cliniques, l'étude montre un gain en termes d'espérance de vie, en termes d'années de vie ajustées sur la qualité de vie, quand on initie un traitement à 500 CD4 versus 200 CD4. Le coût augmente parallèlement, mais il est d'emblée plus coût-efficace d'initier un traitement à 500 CD4 comparé à 200 CD4 : on gagne des années de vie et le coût additionnel par année de vie gagnée est plus intéressant qu'en initiant à 200 CD4.

Une autre étude américaine publiée en 2005 dans *Journal of Aids* (Mauskopf) compare l'initiation à moins de 200 CD4, l'initiation à moins de 350 CD4 mais plus de 250 CD4 et l'initiation à plus de 350 CD4. On retrouve à peu près les mêmes résultats : un gain en termes d'efficacité, une amélioration de l'espérance de vie, d'années de vie ajustées sur la qualité de vie, une augmentation des coûts avec un ratio (moins de 50 000 \$ par année de vie gagnée) qui reste favorable à une initiation à plus de 350 CD4.

Une autre étude portant sur une population sud-africaine publiée en 2006 dans *Antiviral Therapy* (Badri) compare initiation à moins de 200 CD4, initiation à moins de 350 CD4 mais plus de 200 CD4 et initiation à plus de 350 CD4. Les résultats sont similaires, favorables à une initiation précoce du traitement, à plus de 350 CD4.

L'étude de Freedberg publiée en 2007 dans *Aids* s'intéresse à une cohorte de patients indiens. Elle montre que l'initiation des traitements à moins de 200 CD4 est une stratégie dominée par une initiation à moins de 350 CD4 avec des ratios coût-efficacité tout à fait corrects.

La dernière étude, à laquelle j'ai participé, avait pour objectif de justifier les traitements HAART versus non HAART au Maroc. Nous avons comparé initiation à moins de 100 CD4, initiation à moins de 200 CD4 et initiation à plus de 200 CD4. L'analyse a montré clairement que les HAART étaient coûts-efficaces, les ratios étant plutôt favorables à une mise sous traitement à moins de 200 CD4 dans le contexte marocain, où les

patients arrivaient au stade de la maladie avec peu d'infections, une incidence de la tuberculose peu élevée. L'ensemble de ces études, qui restent des modèles, sont favorables à une initiation précoce du traitement en termes de ratio coûts-efficacité. Il serait intéressant de travailler avec des connaissances plus récentes, avec des données issues d'essais sur des patients traités précocement, de même que sur les combinaisons entre prise en charge précoce et interruption de traitement, ou entre prise en charge précoce et épargne de classe thérapeutique.

L'apport des modèles

Deux modèles sont intéressants en termes de politique de santé. L'étude de Lasserre et al. (*Revue Economique*, 2004) avait pour objectif de voir ce que les modèles économiques apportent comme information aux autorités sanitaires dans le choix des critères biologiques de mise sous traitement. Par rapport à un modèle en deux périodes, avec un premier traitement initié à To suivi d'un deuxième traitement plus efficace qui bénéficie de l'avancée des connaissances, ils ont cherché à maximiser le bien-être des patients. Ils ont conclu que l'anticipation d'un effet de résistance très important ne doit pas intervenir dans le choix de la taille optimale des patients à traiter dans la première phase.

Le deuxième modèle micro-économique concerne cette fois-ci les comportements individuels : existe-t-il une complémentarité entre accès à des traitements efficaces et comportement en termes de prévention ? La plupart des modèles ont montré une complémentarité, notamment par rapport au dépistage : si l'on dispose de traitements efficaces, il est *a priori* intéressant de se faire dépister pour accéder au traitement. Le modèle que Pierre-Yves Geoffard a publié en 2004 étudie l'impact de traitements de plus en plus efficaces en termes de prévention primaire (réduction des risques avec usage du préservatif) et secondaire (dépistage). Avec des traitements efficaces, les patients recourent davantage au dépistage, mais le coût associé au risque d'être contaminé devient moindre grâce au traitement qui allonge la durée de vie. Et si les gens recourent au dépistage, ils ont moins tendance à utiliser le préservatif. Ainsi en terme de politiques de santé, si on accède à des traitements efficaces, il faut associer une politique de prévention des risques en termes de transmission sexuelle.

En conclusion, aujourd'hui, les données sont sûrement insuffisantes pour répondre clairement à la question de l'impact global. On aurait besoin de les compléter à la fois sur les bénéfices cliniques et sur les coûts, en conjuguant essais cliniques et volets de sciences économiques. □

Questions d'éclaircissement

De la salle : Les modèles économiques que vous avez proposés ont-ils été transposés au contexte français et ne serait-il pas intéressant d'inclure systématiquement ce genre d'études surtout dans l'étude ANRS présentée par M. Delfraissy ce matin, comparant les traitements à 500 et les traitements à 350 CD4 ?

Sandrine Loubière : Effectivement, ces études ont été faites dans le contexte américain, on ne peut pas les transposer au contexte français en ce qui concerne les coûts. Cependant, au niveau des bénéfices attendus, on peut penser qu'on aurait les mêmes conclusions. Pour la deuxième partie de votre question, et c'était ma conclusion, on aurait tout intérêt à associer les sciences économiques aux essais cliniques pour avoir en parallèle l'évolution des bénéfices et des coûts.

De la salle : Pourquoi a-t-on peu de données françaises ?

Sandrine Loubière : Il y a peu d'économistes qui se sont intéressés au sujet du VIH. Mais cela va arriver, surtout si on est associé à des essais.

De la salle : A votre connaissance, la HAS et la Sécurité sociale ne tiennent pas compte de ces considérations ?

Sandrine Loubière : Il semble qu'aujourd'hui la HAS demande de plus en plus, lorsqu'elle évalue des projets, à ce qu'il y ait un pendant économique. Cette notion va être prise en compte, et ce sera un critère de valorisation des projets et des décisions.

Christine Rouzioux : La mobilisation des économistes s'est d'abord faite à l'ANRS pour les pays du Sud. Les impacts majeurs des traitements – diminution de la mortalité et des hospitalisations – ont démontré le ratio coût-efficacité des médicaments, on n'a pas eu besoin de tant d'études pour le démontrer. □

Table ronde

Modération : Fabrice Pilorgé (Act-Up Paris, TRT-5) et Emmanuel Cook (AIDES, TRT-5)

Discutant : Christian Saout (Président du collectif inter-associatif sur la Santé, CISS)

Prise en charge précoce du VIH/sida et politiques publiques de santé

Participants :

Catherine Fagard, médecin de santé publique à l'unité 897 Epidémiologie, santé publique et Développement, Inserm.

Patrick Philibert, médecin généraliste, réseau VIH, Marseille.

Bruno Cadoré, membre du Conseil National du Sida, prier de la province dominicaine de France, médecin, professeur d'éthique médicale.

Catherine Bismuth, Directrice des assurés, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS).

Fabrice Pilorgé : Nous allons aborder les implications des questions soulevées jusqu'ici sur les politiques publiques, le parcours de soins, l'organisation du dépistage et des soins, le rôle de l'État et de ses agences notamment en terme de recherche, le rôle des cliniciens et les dispositifs à mettre en oeuvre pour évaluer de nouvelles actions. Nous regrettons de ne pas avoir à cette table un représentant de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), mais la hiérarchie de cette direction n'a pas souhaité envoyer quelqu'un pour discuter des implications que notre débat d'aujourd'hui pourrait avoir sur l'organisation et le financement de l'hôpital.

À l'issue des présentations des intervenants, Christian Saout jouera le rôle de discuteur. Il est président du Collectif inter-associatif sur la santé (CISS), qui regroupe 27 associations de santé issues de nombreuses pathologies. Il nous semblait en effet important que ce débat s'inscrive plus largement dans l'organisation des soins en France et de la santé en ville.

Catherine Fagard : Les recommandations sur l'initiation d'un traitement antirétroviral sont basées sur des données de cohortes qui évoluent en fonction du temps, des connaissances et des pratiques. Maintenant, le recueil est plus long – on a donc plus de temps de recul sur ces données de cohorte – et il existe depuis de nombreuses années des collaborations inter-cohortes – permettant d'avoir un plus grand nombre de données sur une plus grande population.

Avec les essais d'évaluation de stratégies sur du long terme – quand commencer les traitements, quelle est la tolérance des traitements à long terme ? – on ne peut

espérer de réponse avant cinq à dix ans. Il est malgré tout nécessaire de les réaliser, car nous aurons besoin de ces réponses.

Il est par ailleurs important de réfléchir à des critères de jugement qui ne soient plus seulement des critères d'efficacité immunologique, mais aussi des critères composites tenant compte d'autres paramètres très importants : progression clinique, modification du traitement pour toxicité, etc.

Autre élément de réflexion soulevé : les stratégies thérapeutiques à long terme, alternatives au traitement continu. Un certain nombre d'essais sont nécessaires pour répondre aux questions suivantes : faut-il alterner les périodes avec et sans traitement, faut-il proposer l'induction/maintenance (alternance de périodes de traitement plus fort et de traitement plus allégé) ?

J'ai relevé au cours des discussions précédentes l'importance d'identifier des marqueurs prédictifs autres que les CD4 et la virémie, susceptibles de mieux repérer l'évolution des patients, ainsi que la nécessité d'améliorer les connaissances sur la transmission.

J'ai trouvé très intéressante l'intervention soulignant que les recommandations sont anticipées dans les pratiques. Dès lors, ne faut-il pas évaluer les pratiques et les convictions des médecins ? Il serait également utile d'évaluer les réactions des patients, notamment les refus : si nous voulons proposer des traitements plus précoces sans connaître les raisons qui poussent les patients à refuser ces traitements, cela risque d'être problématique.

Enfin, un mot sur la prise en charge pluridisciplinaire. L'information des patients doit pouvoir être faite à tout moment, à toutes les étapes de la prise en charge, pour

que le patient soit acteur de sa santé. Dans deux essais cliniques, nous avons mis en place une consultation de soutien pour les patients qui sont pris en charge à un stade avancé. Ces consultations sont effectuées par des professionnels habituellement en charge de consultations d'observance ou d'éducation thérapeutique. Il me paraît très important qu'elles soient proposées dès le début de la prise en charge. Ces consultations pluridisciplinaires ont un fort besoin d'être valorisées, ce qui n'est actuellement pas le cas.

Patrick Philibert : Après nous être penchés ce matin sur les aspects individuels de notre problématique, nous en venons aux aspects collectifs de santé publique. Je pense que dans le colloque singulier médecin/patient, la santé publique doit être prise en compte. Suite aux dernières publications suisses, mais aussi à d'autres publications parues dans les mois précédents, nous avons vu qu'il y avait un intérêt à débiter les traitements plus tôt chez les personnes qui vivent avec le VIH. La question qu'on se pose alors lors des consultations est de savoir si les intérêts de santé publique rejoignent les intérêts des personnes. Je m'interroge aussi sur la manière d'anticiper la modification des recommandations. Des publications très intéressantes publiées par les Anglais ont déjà relevé le nombre de CD4 pour débiter les traitements. Nous avons tout un travail à réaliser pour expliquer aux patients les critères de mise sous traitement de manière individualisée, et non en termes de santé publique. Reste à voir à quel moment les deux objectifs se rejoignent.

Julio Montaner a vraiment posé les bonnes questions à l'IAS. Dans sa présentation, il reprenait les données canadiennes qui mettent en évidence d'un côté l'augmentation du nombre de grossesses dans les couples sérodifférents vivant avec le VIH et de l'autre la diminution de la transmission. Des données espagnoles indiquaient également une diminution de la transmission dans les couples sous traitement antirétroviral. En revanche, on sait que de nouvelles contaminations adviennent chez les homosexuels masculins et que la syphilis et les gonococcies augmentent : on le voit depuis plusieurs années dans les cabinets de ville et on se dit qu'une thérapie anti-VIH efficace aurait un impact sur cette situation. Pour ma part, lorsque je suis face à un patient qui a 600 ou 700 T4 mais qui est très virémique, et que nos discussions sur la prévention me laissent entendre qu'il ne met pas toujours de préservatif, j'ai très envie de le mettre sous traitement pour qu'il ne contamine pas d'autres personnes. La proposition de Julio Montaner est de traiter davantage et plus tôt, et d'évaluer sur trois ans la baisse de l'incidence de l'infection à VIH. Il est heureux que l'ANRS monte des protocoles pour évaluer ce type de stratégies.

Il existe néanmoins des dangers. L'hypothèse de traiter tout le monde beaucoup plus tôt n'a jamais été évaluée. Bien que les traitements soient moins toxiques qu'avant et plus efficaces, il existe des risques de toxicité à long terme qui ne sont pas évaluables. Il faut aussi prendre en compte le fait qu'une personne a le

droit de ne pas vouloir être traitée, et cette parole doit être entendue. En outre, une personne peu observante ne risque-t-elle pas de voir davantage émerger des résistances ? Et même chez un patient très observant, on sait qu'il y a des réactivations virales inattendues : quelles conséquences sur la transmission ? Il y a aussi dans les sanctuaires une persistance de l'infériorité du liquide séminale. On ne peut donc pas dire qu'avec une charge virale indétectable en permanence dans le plasma – même si c'est beaucoup moins contaminant – la contamination soit nulle. Et il existe sans doute d'autres facteurs que nous ne connaissons pas.

Il convient également de se demander si les médecins de ville ont un accès suffisant aux recommandations pour bien diffuser l'information. Les rapports d'experts sont-ils bien diffusés ? Un patient qui n'est pas suivi par un médecin à l'écoute de toutes ces modifications est-il correctement pris en charge ? La grande majorité des patients est suivie par un très petit nombre de médecins et c'est le bouche à oreille qui fonctionne dans certaines communautés. Mais tous les patients n'ont pas cette chance-là dans leur prise en charge.

La logique qui consiste à dire qu'en mettant les patients plus tôt sous traitement, ils seront moins contaminants et qu'on pourra peut-être laisser tomber le préservatif me paraît être un message dangereux. En outre, je ne suis pas sûr que cette tactique engendre une diminution des coûts. Il faudrait que tous les patients soient observants au point qu'on arrive à diminuer très significativement la transmission, voire à éradiquer l'infection : cela pourrait se faire à long terme, mais cette stratégie coûtera plus cher dans un premier temps.

Bruno Cadore : Je souhaiterais insister sur la particularité de l'interrogation éthique contenue dans la question posée. En médecine, lorsque la définition d'une maladie est très précise et que l'efficacité d'un traitement est avérée, la question qui se pose souvent est : « faut-il débiter ce traitement efficace qu'on connaît bien pour un objectif bien identifié ? ». On se situe alors dans une perspective d'éthique déontologique. Depuis ce matin, nous avons repéré des interrogations, des études épidémiologiques nécessaires, des incertitudes, des exigences de recherche. Au milieu de cela se trouvent les personnes bénéficiaires des thérapeutiques. Nous sommes dans le contexte d'une éthique du partenariat. C'est à partir de cela qu'on pourra identifier des points de vigilance au bénéfice de la personne ou d'une société.

Mon second point porte sur les questionnements éthiques qui se posent du point de vue des personnes. Dans cette pratique d'une alliance de recherche à visée thérapeutique, comment faire pour que la priorité soit toujours la reconnaissance, le respect et la promotion de l'autonomie des personnes au cœur de ces pratiques ? L'incertitude sur le moment du commencement est une chose, l'incertitude sur le moment où j'aimerais me voir proposer de commencer est autre chose. La proposition de commencer est une entrée dans une histoire de suivi médical de mon état de santé, qui constitue un changement important de mon histoire. Cela signifie que le

développement de la recherche exige que le contexte du partenariat avec les personnes soit attentif à ce que les personnes puissent réellement exercer leur autonomie. D'où la nécessité de consultations de soutien, d'accompagnement, de présence, d'aide, d'information, de reprise, de temporalité différentes.

Par ailleurs, du point de vue de la médecine ou des pratiques médicales, on peut repérer plusieurs niveaux de questionnements :

Comment faire pour commencer tôt et quelle articulation les pratiques médicales vont-elles établir entre cette nécessité et les propositions de dépistage, de sorte que la question du risque de « perte de chances » soit posée dans un contexte objectif ?

De quelle façon informer d'une manière suffisamment précise et suffisamment discutable – donc suffisamment argumentée – pour que les personnes partenaires soient réellement autonomes et conscientes de cette incertitude que l'on voudrait voir tendre à diminuer ? Cela suppose de développer une stratégie médicale.

De quelle recherche allons-nous nous doter ? Il me paraît important d'établir des recherches sur des cohortes mais aussi de les accompagner de recherches en économie et en sciences humaines. De même, les recherches en vue d'un commencement plus précoce du traitement doivent s'accompagner – et c'est le cas d'ailleurs – de recherches sur les thérapeutiques qui seront proposées face aux troubles secondaires qui peuvent survenir.

Quelles sont les conséquences institutionnelles des pratiques biomédicales ? J'ai entendu à plusieurs reprises s'exprimer des inquiétudes à propos des structures de dépistage, des structures hospitalières de prise en charge. Or il ne faudrait pas essayer d'améliorer – par la recherche et l'accroissement des connaissances – la prise en charge des personnes infectées, sans anticiper les modalités de prise en charge de ces personnes qu'on place dans une situation fragilisée.

Si l'objectif est de maîtriser l'extension de l'infection, le sujet traité sera donc partenaire responsable d'une politique de prévention en santé publique : de quelle manière va-t-on informer cette responsabilité ? S'agit-il d'un objectif de plus faible diffusion de l'infection, d'une plus faible contagiosité, d'une plus faible transmission ? Les conclusions des recherches présentées doivent être discutées par les personnes dont on veut souligner et promouvoir l'autonomie. Du point de vue collectif également, il me semble que l'objectif peut être de donner le plus grand bien possible au plus grand nombre de personnes possible en proposant le meilleur traitement possible au meilleur moment possible. En ce cas, il faut développer davantage l'information pour les personnes, l'information pour l'ensemble de la population dans laquelle vivent ces personnes. Et ce, de sorte que la stigmatisation soit combattue par la banalisation d'une maladie malheureuse et que cela s'accompagne d'une responsabilité collective pour les structures de prise en charge et de la mise à disposition des moyens de prise en charge et de suivi.

À plusieurs reprises, on a souligné que ces moyens structurels de prise en charge n'étaient pas nécessairement aussi efficaces qu'on pouvait le souhaiter il y a vingt ans. On a également mis en lumière le risque que se développent deux médecines. Or comme toujours en éthique, la validité d'une action – qu'elle soit de progrès technique ou de connaissance – se mesure à la place première qu'on donne à ceux qui sont les plus fragiles, les plus exposés, et qui risquent à ce titre-là d'être oubliés.

Catherine Bismuth : Je souhaite vous apporter un certain nombre de données factuelles – qui se situent à un niveau extrêmement collectif, puisqu'il s'agit de l'ensemble des données du régime général de sécurité sociale – pour dresser un état des lieux de la situation actuelle et ouvrir des perspectives.

Nous avons actuellement 81 000 patients en Affection de longue durée exonérante pour VIH/sida, avec une moyenne d'âge de 42 ans et une grande proportion d'hommes. Cette population a déclaré à 71% avoir un médecin traitant, plus souvent généraliste que spécialiste. En 2007, nous avons eu 13 000 demandes de prise en charge à 100%, largement composée de nouvelles demandes, mais aussi de demandes de prolongation.

Nous remboursons 840 millions d'euros par an pour l'affection de longue durée (ALD) VIH/sida. La répartition n'est pas équilibrée : la pharmacie représente 64% des montants remboursés et elle est suivie de l'hôpital public. Nous remboursons en moyenne environ 12 000 euros par patient et par an, avec bien évidemment des différences selon les situations médicales. Nous remboursons également en moyenne 455 euros par an en indemnités journalières pour les personnes qui travaillent – ce qui arrive fréquemment puisque cette maladie touche des personnes jeunes. Environ 20% des patients sont concernés par ces indemnités.

Au-delà des financements sur ce que nous appelons le « risque » – c'est-à-dire ce que représentent les remboursements par rapport à un parcours de soin – d'autres sources de financement existent : le Fonds national de prévention, le Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins et le Fonds national d'action sanitaire et sociale. Ils fonctionnent à la fois au niveau national et au niveau local – celui des caisses primaires d'assurance maladie – et permettent de financer entre autres des actions de dépistage et de prévention. Par exemple, il existe beaucoup de projets de prévention du VIH et des hépatites auprès des personnes en difficultés – notamment chez les migrants – mais aussi des actions d'accompagnement des soignants et des personnes atteintes par le VIH et/ou les hépatites. Le Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins finance le fonctionnement d'un certain nombre de réseaux de soins pour un montant de plus de 5 millions d'euros, ainsi que les phases de conception et de préparation de nouveaux réseaux. Enfin, le Fonds national d'actions sanitaires et sociales est un fonds de secours qui permet aux personnes qui ont les revenus les plus

faibles de recevoir des prestations qui ne sont pas prévues par la réglementation, mais qui leur sont nécessaires du point de vue médical.

Les chantiers et évolutions de l'Assurance maladie doivent être resitués dans le Plan national qualité de vie des maladies chroniques. Beaucoup de mesures de ce plan concernent en effet les pathologies chroniques et leur quotidien. Nous avons des orientations stratégiques pour être facilitateurs, aidants dans le parcours de soin coordonné des patients, pour lutter contre les inégalités et pour essayer de garantir un accès à des soins de qualité pour tous. Nous allons ainsi démarrer un programme d'accompagnement des patients, dans lequel l'Assurance maladie est opératrice. Cela concerne pour l'instant le diabète. Mais l'objectif est d'expérimenter ce type de programme pour venir en soutien des patients et des professionnels de santé afin d'optimiser les prises en charge et réduire les complications de la maladie. Il existe de forts débats actuellement sur les termes d'éducation en santé ou d'éducation thérapeutique. Dans ce contexte évolutif, l'Assurance maladie a souhaité renforcer ces actions. En 2008, nous avons donc fléchi des financements sur le Fonds national de prévention spécifiquement pour de l'éducation thérapeutique. Sur le thème des bonnes pratiques et de la qualité de la prise en charge des patients, nous souhaitons également mener un certain nombre d'actions de sensibilisation et de pédagogie, vis-à-vis tant des professionnels de santé que des patients, afin d'induire les meilleures pratiques et apporter des informations sur les recommandations existantes. Atteindre par nos programmes les populations qui en ont besoin et qui ne vont pas spontanément vers le système de soin est souvent ce qui nous pose le plus de problèmes dans nos actions. C'est aussi notre challenge de réussir sur ce point.

Christian Saout : Je voudrais rassembler, à partir de ce qui s'est dit dans cette journée, les évolutions autour et en dehors du VIH/sida, puis balayer trois questionnements.

A. Les évolutions

1/ Les évolutions autour du VIH

Il y a une palette de médicaments de différentes lignes, qui offrent des stratégies de prise en charge de plus en plus précoces. On observe parallèlement de grandes difficultés sur la route du vaccin, qui amènent sans doute à considérer plus favorablement l'hypothèse de mise sous traitement immédiat de tous les séropositifs dépistés pour cantonner l'épidémie. Du dépistage jusqu'au traitement en passant par le diagnostic, l'approche du VIH/sida reste marquée par une exceptionnalité que chacun connaît : les centres de dépistage anonyme et gratuit, la prise en charge très hospitalo-centrée, une dispensation hospitalière – même si des efforts ont été faits depuis quelques années pour une double dispensation, qui reste néanmoins déséquilibrée. Cette exceptionnalité de la

prise en charge très hospitalo-centrée s'oppose à une normalisation dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire croissante, qui pourrait apporter des solutions à la question du vieillissement des personnes séropositives. Enfin, les associations qui se donnent pour mission de soutenir ou de mobiliser les personnes n'ont pas toujours fait évoluer beaucoup de solutions vers l'ambulatoire. Il me semble que notre dialogue a principalement été hospitalier et que nous avons peu fréquenté la ville, mais peut-être parce que cette dernière nous a un peu déçus avec ses réseaux.

2/ Les évolutions au-delà du VIH

Il y a une pression économique de plus en plus forte sur l'hôpital, qui ne pourra pas éviter les ajustements nécessaires pour permettre l'indispensable virage ambulatoire que nous n'avons pas effectué en France. Nous aurons aussi à nous confronter aux effets de la tarification à l'activité : déstabilisation de la qualité de la prise en charge, recherche de compensations financières pour conserver cette qualité dans des domaines comme l'éducation thérapeutique par exemple.

Nous rencontrons par ailleurs en France une difficulté à faire de l'éducation ou de la promotion à la santé. Nous contemplons ces savoirs de santé publique sans les mettre en oeuvre. On repère néanmoins quelques prémisses d'évolution dans la prise en charge en ville, posées dans des travaux actuels, que ce soit les États généraux de l'organisation des soins qui sont en cours ou le Plan d'amélioration de la qualité de vie des malades chroniques, les recommandations de la HAS et de l'INPES sur l'éducation thérapeutique, la politique de gestion des risques dont vient de parler Catherine Bismuth, même si cela reste encore embryonnaire faute de caractère réglementaire et opérationnel. Le protocole de soins de l'ALD est pour sa part désespérément économique – il est bon à faire du remboursement et pas grand chose d'autre. Il faudra donc sans doute chercher un autre support. C'est pourquoi un certain nombre de personnes proposent de créer des plans personnalisés de soins et de prévention coordonnés, chaque élément pesant de tout son poids dans cette appellation.

La préoccupation de connexion santé/social est depuis longtemps bien identifiée dans notre pays. Elle pourrait trouver un point de résolution dans la création des Agences régionales de santé, d'autant que des structures de type « hospitalisation à domicile » pourraient se positionner sur la prise en charge ambulatoire. Il est plus facile d'imaginer cela à l'échelle locale qu'à partir du national. On voit d'ailleurs quelques évolutions : le plan Alzheimer, par exemple, prévoit la création d'un référent médico-social unique.

Enfin, l'autonomie, le renforcement de la capacité des personnes, leur mobilisation à titre individuel ou collectif sont largement absents en ville, à l'hôpital et dans le cadre des prises en charge spécialisées. Nous sommes probablement dans un pays où les logiques communautaires restent réduites, voire isolées.

À partir de cela, quels questionnements peut-on envisager ?

B. Questionnements

1/ Ethique et droit

La mise sous traitement des personnes dépistées séropositives questionne les fondamentaux de ce que nous devons aux personnes en terme d'autonomie et de bienveillance. Ceci doit être interrogé et les réponses ne sont pas aussi évidentes qu'on le croit. A ce titre, que devient le droit à l'information des patients lorsqu'entrent en jeu des considérations de long terme qui ne peuvent pas être fournies immédiatement aux personnes ? Comment se positionne le droit au consentement lorsqu'on raisonne sur des prises en charge de très longue durée ? Comment se fait dès lors l'appréciation du bénéfice/risque pour l'individu, comment pourra-t-elle être discutée, dans quel cadre ? Faut-il offrir des éléments d'éthique clinique – comme on a pu en mettre en place dans certains établissements hospitaliers – afin que les personnes puissent conquérir une véritable autonomie dans la prise de décision ? L'appréciation du bénéfice/risque pour la collectivité devra elle aussi être discutée car le bénéfice économique n'est pas si évident que cela. Cela se fera-t-il dans le cadre de conférences de consensus ou faudra-t-il inventer d'autres systèmes ?

Par ailleurs, l'immédiateté de l'efficacité en terme de baisse de la charge virale – à l'échelle individuelle ou populationnelle – n'échappe pas à la perspective temporelle : il faudra donc bien inclure la question des effets secondaires de long terme. Mais comment en décider, même avec une expertise en santé réformée ?

Comment se feront les arbitrages individuels et collectifs sur le recours au traitement altruiste dans une perspective de santé publique aujourd'hui entièrement réduite à des questions de normes, d'interdits, et non de mobilisation des personnes ou d'éducation à la santé ?

Quelles compensations pour ceux qui acceptent la mise sous traitement altruiste ? S'agira-t-il de reconnaissance individuelle, collective ? Certains groupes humains sont en effet très marqués par les stigmatisations : faut-il inventer de la discrimination positive pour compenser ou augmenter ce geste altruiste ? Faut-il envisager des obligations légales de se traiter ? Ira-t-on vers une pénalisation encore renforcée de ceux qui auront contaminé un tiers en ayant refusé de se traiter ?

Comment s'articule la politique de dépistage en France, dans un tel contexte, sachant que l'avis du Conseil national du Sida sur ce sujet n'est toujours pas appliqué ? Ce refus de mettre en oeuvre l'offre systématique de dépistage ne risque-t-il pas de provoquer la tentation du dépistage systématique obligatoire ?

2/ Les pratiques de soins

L'exceptionnalité de la prise en charge hospitalière du VIH/sida peut-elle et doit-elle continuer ou faut-il inviter à une normalisation en ville ? Peut-on mobiliser la ville qui souffre d'un exercice individualisé, très isolé, incapable de faire une réunion de consultation pluridisciplinaire, de coordonner des soins et de faire le lien santé/social ?

Faut-il propulser une offre de soins coordonnés et si oui, laquelle ? Faut-il utiliser le modèle des hospitalisations à domicile, celui des réseaux, celui des maisons de santé

pluridisciplinaires, celui des référents médico-sociaux uniques ? Quel partenariat entre maisons de santé publiques et services hospitaliers ? Comment concrétiser le droit à son plan personnalisé de prévention et de soins coordonné, à son référent coordinateur ? Y a-t-il une place pour une coordination associative des soins ? Quelle politique territoriale permettrait de favoriser le passage en ville, la triade prévention/promotion/éducation à la santé et de mieux répondre à la question du vieillissement ? Quelle éducation des patients pour naviguer dans le système, la charte des patients hospitalisés n'ayant pas son équivalent en ville ? Quelle symétrie de l'information des acteurs ?

3/ Les pratiques militantes

Comment avancer dans le sens d'une démedicalisation du soin, toujours nécessaire et dont je rappelle qu'elle était le creuset intellectuel de toutes les associations de lutte contre le sida qui se sont créées dans les années 80 ? Comment favoriser l'acceptation d'une séropositivité devenue sans répit avec des traitements immédiats dès le dépistage ? Comment réagir face aux services de santé en ville, qui sont autant à aiguillonner que les services hospitaliers ? Faut-il le faire par des offres associatives ? Devons-nous être des acteurs du soin, de l'intérieur, ou des outsiders qui aiguillonnent sans cesse le système pour le faire évoluer ? Faut-il opter pour les deux logiques en même temps ?

Comment peut-on conduire le changement ? Probablement en innovant. Mais encore faut-il qu'en parallèle soient alloués des financements destinés à l'innovation.

Y a-t-il des espoirs à chercher du côté de formes anciennes telles que les mutuelles, les ateliers de santé populaire, ou dans des formes nouvelles en faisant évoluer les groupes de parole, les services de coordination à domicile ?

Comment peut-on refonder les pratiques militantes, bâties dans un dialogue avec le public, dans un contexte de privatisation de la santé ?

Devant l'inévitable débat sur les valeurs – autonomie, droit au choix... – comment nourrit-on la réflexion ? Est-ce en assurant la promotion de l'enseignement communautaire ou en plaidant sur les fondamentaux humains ? Peut-être faut-il se battre sur les deux fronts, tous deux étant liés puisque le communautaire est au service des droits humains.

Fabrice Pilorgé

Un des objectifs de cette table-ronde est de nous aider – soignants, associations, acteurs de la santé communautaire, médecins de santé publique – à adapter les projets actuels à la prise en charge précoce. Un certain nombre de projets ont déjà été pensés à l'occasion du rapport du CNS sur le dépistage, ils ont du mal à aboutir. Nous voulons anticiper sur la mise en place d'une prise en charge précoce. Il est important de ne pas échouer. Les interrogations sont nombreuses. Nous allons prendre les questions de la salle sur les pratiques militantes et la répartition ville/hôpital. Dans un second temps, nous écouterons vos réactions sur l'éthique et le droit.

Première discussion

Christophe Vilagines

En tant que personne séropositive pas encore sous traitement, je m'étonne qu'un médecin puisse envisager de mettre sous traitement un patient parce qu'il l'estime dangereux. Vous n'avez pas employé ce mot, mais il m'a semblé percevoir dans vos propos une notion de dangerosité. Je crois qu'il y a là confusion entre un acte de soin et une politique de santé publique et cela me déplaît profondément. Le seul argument qui me paraisse valable lorsqu'on aborde la question de la mise sous traitement est celle du bénéfice individuel.

Emmanuel Cook

Christian a évoqué le danger de l'obligation de soin et c'est cela qui me fait peur.

Par ailleurs, nous sommes à une époque où le reste à charge pour les patients augmente. Comment cela va-t-il se combiner avec la prise en charge précoce ? On peut convaincre les patients qu'ils auront un bénéfice individuel à dix ou vingt ans en se soignant précocement. Mais s'ils doivent pour cela supporter un reste à charge de 100 ou 500 euros, comment faire ?

Pr Mouffok (Algérie)

Nous avons appris à nos élèves qu'un patient séropositif ne débute un traitement que lorsqu'il est symptomatique ou lorsqu'il a un taux de CD4 bas. C'est aussi un discours que nous avons tenu à nos patients. Si nous changeons de stratégie, comment l'expliquer à nos patients et aux futurs spécialistes que nous formons ?

Si on traite tous les séropositifs, alors que les régions du sud arrivent déjà difficilement à traiter leurs malades, comment garantira-t-on l'accès universel aux traitements ? De plus, commencer plus tôt accroît le risque de résistances : est-ce que les pays du sud auront assez de molécules pour offrir des traitements adaptés ?

De la salle

J'ai été pendant dix ans coordinateur de réseau ville-hôpital. Je me suis impliqué au tout début de ces réseaux, inventés par une circulaire de 1991 afin de faire sortir les malades du sida de l'hôpital, pour qu'ils ne viennent pas encombrer les lits et mourir dans les couloirs. On ne voulait pas donner plus de moyens à l'hôpital. Ce n'était donc pas un objectif de prise en charge ! Lorsque les patients ont commencé à moins mourir, avec l'arrivée des traitements, les réseaux ont systématiquement été laminés : par les médecins hospitaliers – qui voulaient récupérer des patients, même non traités, de manière à les faire entrer dans leurs essais thérapeutiques –, par la biologie hospitalière, qui ne voulait rien céder à la ville, et par la DHOS qui ne souhaitait plus financer les réseaux. Si on se met à traiter des patients plus tôt, les files actives des hôpitaux vont devenir trop importantes et, dans un contexte de réduction budgétaire, on voudra peut-être refaire basculer la prise en charge vers la ville. Je voudrais bien avoir l'avis de Patrick Philibert, qui a persévéré dans un réseau ville-hôpital – contrairement à beaucoup de

médecins qui ont laissé tomber le leur, en voyant qu'ils n'étaient plus soutenus, et qui ont renoncé à s'occuper de VIH/Sida.

Patrick Philibert

Nous sommes en effet quelques irréductibles à essayer de continuer de faire de la coordination ville-hôpital. Aujourd'hui, l'idée revient au goût du jour. Ce qui est sûr, c'est que ce n'est pas un problème franco-français. Un récent article américain évoque le même phénomène : au début de l'épidémie, des médecins très concernés par le VIH se sont impliqués dans ce domaine, puis s'en sont dégagés quand la spécialité a commencé à se complexifier sans pour autant être reconnue. C'est aussi le cas en Angleterre et en Allemagne. Les réseaux ville-hôpital périclitent. Seuls 15 réseaux sont financés pour le VIH dans la DRDR. Mon réseau a été obligé de devenir un réseau de santé de la DRDR. Mais cela nous donne beaucoup d'obligations administratives : on nous demande des comptes sur le quantitatif plus que sur le qualitatif. Or, l'optique et l'intérêt des réseaux est justement de mettre davantage l'accent sur le qualitatif. Il est vrai qu'on ressent une grande démobilisation : les médecins anciennement impliqués dans le VIH sont en train de vieillir, de partir à la retraite et il n'y a aucune relève.

Catherine Fagard

Patrick Philibert a eu une phrase un peu maladroite en disant qu'il pouvait être « tenté de mettre une personne sous traitement ». Mais on voit l'idée qui est derrière : il s'agit de présenter différents arguments pour commencer un traitement plus précocement. Il y aura parmi eux la santé du patient et la question de la transmission. La décision qui sera prise tiendra compte de ce qui se sera dit entre le médecin et le patient ou entre le patient et l'un ou l'autre membre d'une équipe pluridisciplinaire. La question de la formation des médecins se pose donc, mais plus encore celle des patients. Lorsque des recommandations évoluent et qu'elles obligent le médecin à tenir un nouveau discours vis-à-vis de son patient, cela ne peut pas se faire sans donner des explications, ni surtout sans faire comprendre les limites des recommandations et des connaissances disponibles. En effet, les données portent sur des populations, le discours au patient, lui, est toujours individuel : il y a un risque ou il n'y en a pas.

Christian Saout

Dans la lutte contre le sida, on avait obtenu beaucoup de choses avec deux outils : le choc de civilisation qu'avait constitué l'épidémie et la qualité des combattants. Aujourd'hui, le spectre des morts massives s'est éloigné. Nous reste la qualité des combattants. Mais, on rejoint la cohorte normale des plaignants qui attendent le changement du système de soin. Les combattants qui ont mis leur énergie au service de la lutte contre le VIH/sida doivent donc aujourd'hui se positionner sur la réorganisation du système de santé de ville, après s'être fortement mobilisés sur le système de santé hospitalier. Sinon, compte tenu notamment des problèmes de

démographie médicale, ce sera dramatique. On paie les pots cassés du problème de *numerus clausus* d'il y a 20 ans. Même en accélérant le recrutement des médecins, on ne résoudrait pas le problème avant dix ans. D'ici là, la baisse de la ressource médicale va être très importante. Il faut des ajustements dans la dynamique de soin et c'est à nous qu'il appartient de les effectuer. Cela peut passer par une remobilisation sur des réseaux VIH, qui selon moi ne devraient plus être des réseaux « ville hôpital », mais simplement « ville », très en lien avec le social ou le médico-social. Ce qui suppose sans doute de réinventer de nouveaux réseaux. Ou bien, il faudra intervenir rapidement sur les débats actuels relatifs à la réorganisation du système de santé pour faire valoir ce besoin de coordination des soins autour des personnes.

Guy Molinier (Act Up-Toulouse, TRT-5)

On l'a dit ce matin : 8% des dépistages ont lieu en CDAG. Cela signifie que 92% des dépistages se font dans des laboratoires privés. Le public n'offre pas suffisamment de lieux de dépistage. Il faut multiplier les centres de dépistages locaux et les rendre accessibles. L'Ariège, par exemple, est un département divisé en trois vallées. Si un centre de dépistage se trouve à Foix, dans l'une de ces vallées, que fait-on pour faciliter l'accès au dépistage de ceux qui n'y habitent pas et pour lesquels le déplacement est contraignant ? La DDASS a multiplié les CDAG. C'est ce qu'il faut faire. Ensuite, il faut donner des moyens aux personnels pour qu'ils puissent travailler dans de bonnes conditions. A Toulouse, par exemple, il faut une heure et demi pour se faire dépister. Il y a des gens qui repartent parce que le temps d'attente est trop long.

J'ai par ailleurs une question pour Madame Bismuth : les huit directeurs des caisses d'assurance maladie ont pris position contre les franchises médicales dans ma région. Qu'en pensez-vous ?

Stéphane (Act Up-Paris)

Si on veut mettre les patients plus tôt sous traitement, le temps nécessaire pour les convaincre d'accepter ce traitement va se raccourcir. Comment les médecins vont-ils s'y prendre pour gérer cette situation ?

Fabrice Pilorgé

Je me demande si le terme « convaincre » est le bon. Par ailleurs, je me demande si la question de l'accompagnement par les pairs et les outils fabriqués par les associations de malades sont suffisamment pris en compte. Il me semble qu'il y a une dichotomie entre les soignants d'un côté et le monde associatif. Il y a là une articulation à trouver. C'est ce qu'on essaie de faire au sein des COREVIH, mais en terme de dialogue, pas en terme de pratiques.

Christian Saout

Le modèle du soin biomédical est la guérison. Or, le VIH est comme beaucoup de pathologies qui sont en train de se chroniciser et les médecins ne savent pas faire. Rien n'est organisé pour ça : ni les études, ni le mode de paiement. Il y a donc structurellement des éléments qui

entravent le rapport au temps dans la prise de décision. Mais ce qui importe, c'est que le patient puisse se tourner vers d'autres sources de connaissance, y compris ses pairs. On ne peut pas vouloir bousculer ce rapport médical à la temporalité en un claquement de doigts ! Aujourd'hui, les colloques se multiplient sur le thème de l'efficacité de la dépense. Mais on arrivera à l'efficacité de la dépense en piquant du temps et de l'argent aux autres. Il y a probablement de nombreux actes qui ne sont pas coût/efficace, voire inutile ou même parfois dangereux. Ce serait bien qu'on arrête de les faire et qu'on redéploie l'argent correspondant pour autre chose. Remettre de l'argent dans les « Jurassic parc » des CDAG, qui en plus constituent une source de stigmatisation extrêmement forte vis-à-vis des gays qui utilisent le dépistage itératif, je ne vois pas l'intérêt. En revanche, il faut essayer de voir comment le dépistage dans les cabinets privés peut être utile, nouer des partenariats avec ces structures. Il n'est peut-être pas nécessaire que tous les laboratoires de ville le fassent, mais une dizaine, très qualifiés, par département. Il faut néanmoins faire attention car les laboratoires de ville font surtout du prélèvement tandis que l'analyse est réalisée par cinq ou six gros laboratoires centralisés en France. Madame Bismuth confirmera, mais je pense que l'Assurance maladie arrêtera un jour de payer ces structures qui ne font que du prélèvement.

Guy Molinier

Je ne suis pas du tout d'accord avec vous au sujet des CDAG. Ces derniers constituent un service public. Il existe peut-être des problèmes de fonctionnement, mais il faut leur donner les moyens de travailler. Je ne suis pas sûr que les laboratoires privés apportent une réponse éthique sur le dépistage.

Christian Saout

Pour avoir discuté avec des laboratoires privés, je ne suis pas convaincu par votre propos. Un certain nombre de laboratoires seraient en effet prêts à mettre en place la gratuité. Je n'ai pas, en ce qui me concerne, *a priori* négatif vis-à-vis du privé et de révérence générale vis-à-vis du public. Il se fait de très bonnes et de très mauvaises choses dans l'un comme dans l'autre.

Guy Molinier

Je préfère les CDAG, parce qu'ils accueillent un public précaire qui a aussi le droit d'être dépisté. Il existe de la discrimination dans les laboratoires privés.

Fabrice Pilorgé

La question importante n'est-elle pas de savoir comment déployer une offre adaptée aux différents types de public ?

Catherine Bismuth

Tout mérite d'être extrêmement pesé en terme d'impact et de coût.

Pour répondre à la question qui m'a été posée au sujet des franchises médicales, le gouvernement a mis en

place ces franchises pour financer le plan Alzheimer. Elles sont appliquées depuis le premier janvier 2008. Notre préoccupation à tous est de savoir comment supporter financièrement, à l'échelle collective, les progrès techniques, le vieillissement de la population, face à des recettes qui par définition sont contraintes et doivent le rester. De nombreuses réflexions sont en cours. Il faut explorer différentes pistes. Je rappelle que le système actuel permet de répondre à la demande, puisque nous couvrons au titre de l'ALD les patients qui en ont besoin et que nous essayons de couvrir également les plus démunis.

Par ailleurs, il existe une évolution autour de la répartition des tâches entre professionnels et autour du paiement à l'acte : un certain nombre de forfaits a vu le jour pour des tâches professionnelles, notamment pour des attributions des médecins traitants. Dans le cadre de la vaccination anti-grippale, nous nous sommes mobilisés pour qu'elles puissent être faites par une infirmière, et pas seulement par un médecin.

Sylvie de Chacus

Je souhaiterais qu'on essaie de recentrer le débat par rapport à la notion de pouvoir. Tant qu'on n'aura pas résolu la question du rapport au pouvoir entre les acteurs impliqués – monde médical, associatifs et autres – on ne pourra trouver de solution optimale.

De la salle

Je ne veux ni diaboliser ni encenser qui que ce soit, mais on ne peut pas nier que les populations précarisées vont plus spontanément dans le public, ou sont contraintes d'y aller. Or, le public a tendance à se désengager. L'hôpital conseille de plus en plus souvent aux patients de faire leurs examens complémentaires en ville et de revenir avec. Il reste certainement quelque chose à préserver dans le public, dont la vocation première n'est pas de faire du business. Mais beaucoup de directeurs d'hôpitaux n'ont pas l'air de le comprendre.

Fabrice Pilorgé

Les associations ne risquent-elles pas de devoir de plus en plus accueillir les populations précaires ?

Guy Molinier

Quand un médecin de l'hôpital public envoie ses patients faire des actes médicaux dans le privé pour les faire revenir ensuite, il ne fait pas travailler le pôle prestataire de son hôpital, qui va devenir déficitaire. Les médecins ont une réflexion militante à mener sur ce point.

De la salle

Le bruit court dans les associations que les 50 euros de franchise médicale vont considérablement augmenter dans les années à venir : jusqu'à 200, 500, 1000 euros ! Les personnes séropositives paniquent. Madame Bismuth, pouvez-vous vous engager sur point ?

Catherine Bismuth

Je ne peux pas vous dire ce qu'elles deviendront. La soutenabilité collective des dépenses de santé nous

soucie et il faut trouver des solutions, en essayant de préserver la meilleure qualité de prise en charge, notamment pour ceux qui en ont le plus besoin.

Christian Saout

La première urgence me paraît être d'ouvrir le débat public sur ces questions financières. On peut ne pas aimer la proposition de Martin Hirsch sur le bouclier sanitaire. Mais il a le mérite d'apporter un concept. Par ailleurs, Raoul Briet et Bertrand Fragonard ont attesté que cette solution était réalisable en deux ans. On a le concept, on a mesuré la faisabilité, mais personne ne discute de l'acceptabilité. Veut-on attendre que ça craque et qu'on n'ait plus le choix ? Je trouve plus intéressant de se positionner sur une ou deux alternatives. Je ne crains pas pour la prise en charge à 100% VIH : politiquement et économiquement, cela n'a pas de sens de la supprimer. Mais il faut absolument trouver des solutions pour améliorer le traitement au long cours en ville, car les gens vont mal. Allons-nous rester avec la médiocrité de nos réponses associatives, hospitalières et ambulatoires ? On a des choses à inventer.

Deuxième discussion

Fabrice Pilorgé

Je propose qu'on ouvre le débat sur l'éthique et le droit à partir des questions posées sur l'obligation de soin.

Patrick Philibert

Mon propos était volontairement provocateur. On reproche souvent aux médecins de ne pas parler de prévention dans leurs consultations, pour ma part, c'est un sujet que j'aborde de plus en plus régulièrement, et ce d'autant qu'on est confronté à l'arrivée de beaucoup de cas de syphilis et de chaude-pisse qu'on ne voyait plus depuis quelques années. Lorsque j'ai un patient qui ne remplit pas les critères recommandés pour la mise sous traitement, je lui dis qu'il est très important qu'il utilise le préservatif pour lui-même et pour les autres. Si ce n'est pas possible, je l'invite à se demander s'il ne serait pas bon qu'il soit mis sous traitement pour être moins contaminant. Il va de soi que je n'ai jamais imposé le traitement à personne et que ça n'a jamais été pour moi un argument de traitement ou de discrimination.

Christian Saout

Le sujet est autonome, mais chacun a son niveau d'autonomie. Or, on ne fait pas grand chose pour renforcer l'autonomie des personnes. On est dans un modèle où le médecin prescrit, manie le bistouri, traite. Les patients ont intégré cette vision-là. Il faudrait pourtant se questionner de manière plus adulte. La dame qui est intervenue tout à l'heure a raison de souligner la dimension de pouvoir. J'ai vu des médecins faire imprimer leur papier à en-tête au nom de président du Corevih alors que les élections n'avaient pas eu lieu ! Comme si c'était naturel que le médecin préside le Corevih ! Au Comité de pilotage des maladies

chroniques, les présidents des quatre groupes de travail sont tous médecins, c'est « naturel ». Et les patients, surtout s'ils sont militants, sont des hyènes hurlantes et baveuses qui ont le sang du médecin sur les crocs ! En tant que personnes impliquées dans la relation de soin, nous avons envie d'être des sujets et pas des objets. Il faut renforcer l'égalité médecin-malade si on veut arriver à une relation à peu près mature. On a besoin de changer cela. Les soignants et les personnes séropositives, qui se connaissent depuis longtemps, devraient pouvoir faire avancer les choses ensemble, inventer un système qui fasse du bien à tout le monde, y compris aux médecins – eux-mêmes sont victimes de contraintes financières, éthiques, ordinales nouvelles. Il faut penser tout cela ensemble.

Bruno Cadore

La connaissance médicale s'est établie structurellement à l'hôpital. Or, la maladie chronique devient si fréquente que nous devons élaborer de nouveaux socles de connaissance. Pas seulement pour savoir de quoi souffre le patient, mais pour élaborer de nouvelles pratiques de soin et de nouvelles relations avec les malades.

L'autonomie se cultive, bien évidemment. Mais encore faut-il développer la rationalité. Tout être humain a cette capacité-là, à condition qu'on partage avec lui des connaissances et qu'on lui fasse confiance quant à sa capacité de partager ces connaissances. Il faut commencer par ceux qui n'ont pas accès aux informations, en étant ici aujourd'hui, en allant à des conférences. C'est en partageant cette information et en rendant compte des raisons pour lesquelles il faut traiter plus ou moins tôt qu'on pourra mettre la pression nécessaire pour obtenir la mise en place des pratiques et des politiques de soin adaptées aux meilleurs soins possibles pour le plus de personnes possible. Il me semble que la question posée aujourd'hui sur la prise en charge précoce est une occasion à saisir pour créer des connaissances, des nouvelles pratiques dans le champ des maladies chroniques.

Maxime Journiac

Quand j'étais à Sida Info Service, j'entendais une majorité de patients dire que la séropositivité était suffisamment difficile pour qu'on ne leur mette pas en plus sur le dos le devoir de devenir experts de leur propre maladie. Il y a une forte dichotomie entre les personnes qui sont ici et ce qu'on peut observer un peu partout. J'ai toujours été frappé par le nombre de séropositifs qui prennent des traitements depuis des années et n'en connaissent même pas le nom. Il faut en tenir compte quand on évoque le colloque singulier. Comment ne pas imposer aux patients de devenir experts de leur maladie ? S'ils veulent le devenir, tant mieux, mais si ce n'est pas le cas, comment fait-on ?

Je voulais revenir sur les pratiques médicales. Des recommandations officielles paraissent tous les deux ans. Or, beaucoup de consultants des CHU ne les connaissent pas. Concernant les fameuses recommandations suisses,

je me demande quel patient séropositif a une discussion honnête sur sa vie sexuelle et affective avec son médecin. Pour des médecins qui sortent de l'université où tout doit être bien propre, se mettre à parler de sexualité sans formation paraît difficile. Il faudrait faire évoluer les pratiques : informer les médecins des recommandations existantes et les former pour élargir leur champ de compétence.

Marek Korzec

Une enquête effectuée par Janine Barbot dans des pharmacies hospitalières montre ce que font les séropositifs lorsqu'ils ne veulent pas devenir experts de leur maladie : ils se débrouillent pour se trouver un copain séropositif un peu plus expert qu'eux, susceptible de leur fournir l'information dont ils ont besoin. Des choses existent donc, sans être visibles pour le système de soin. D'où l'importance des sciences sociales pour montrer comment, dans des conditions peu propices, nous avons réussi à survivre malgré tout jusque là.

Christian Saout

La remarque de Marek me paraît très importante. Nous mobilisons très peu les sciences sociales pour analyser le processus de soin. Or des choses qui se font au quotidien demanderaient à être rendues visibles et modélisées pour être développées ailleurs.

Fabrice Pilorgé

Il y a nécessité à remobiliser la recherche, à se réinterroger sur nos pratiques, à montrer que certaines pratiques existent et fonctionnent. Nous avons mis l'accent sur la notion de pouvoir, de libre consentement, mais aussi sur la possibilité que certaines personnes ne veuillent pas savoir. Comment fabriquer dès lors les conditions d'une décision la plus libre et la plus éclairée possible ? De nombreuses questions s'ouvrent. α

Conclusion

Hugues Fischer (Act Up-Paris, TRT5)

Difficile de conclure une telle journée... Pour certaines journées du TRT-5, on pouvait pratiquement écrire la conclusion avant d'avoir commencé. Ce n'est pas le cas cette année.

Avant d'arriver à tirer des conclusions, il faut tout revoir, démêler, parce que c'est vrai que, si au TRT-5 on adore les discussions interminables sur des sujets passionnants, cette journée a été riche en rebondissements, avec des questions qui se révèlent finalement très compliquées. On se doutait qu'on n'arriverait pas à une conclusion du style : « il faut commencer à traiter plus tôt à 653,5 CD4, parce que c'est le meilleur moment ». Mais c'est extrêmement intéressant de voir où l'on est arrivé, à partir des présentations de cette journée.

Ainsi, toutes les présentations d'ouverture de cette journée, qui étaient censées établir les bases solides, sur lesquelles on devait s'appuyer, nous ont dit que c'était une question très académique ! Qu'en réalité, les gens ont fait *avant* ce qui a été recommandé *après*, ou n'ont jamais fait ce qui avait été recommandé. Donc la question très théorique des marqueurs, à partir de tant de CD4, avec telle charge virale, etc. n'a rien à voir avec la réalité. C'est ce qui s'est dégagé de la table ronde de la matinée, où l'on s'est aperçu qu'en fin de compte, le patient est au centre du dispositif et qu'il ne suffit pas de se poser la question d'une initiation de traitement sur la base de marqueurs biologiques, mais de voir si les conditions sont réunies pour améliorer l'état des personnes.

C'est probablement quelque chose qu'on doit retenir de cette journée : traiter plus tôt paraît une option intéressante, mais est-ce qu'on peut traiter tout le monde plus tôt de manière égale ? Il faut agir sur d'autres paramètres pour que ce traitement ait un succès. On les a un peu balayés, grâce à vos questions, notamment les conditions d'ordre matériel et social – certaines personnes se les posent avant de déterminer si le traitement est important pour eux. C'est une leçon importante sur laquelle il faudra réfléchir pour mieux répondre à la question du traitement précoce.

Cet après-midi, on s'est interrogé sur le collectif. On ne pouvait pas se douter en préparant cette journée que les Suisses nous gratifieraient d'une actualité brûlante. Ces données, et notamment la question de la transmission, ont donné lieu à des échanges intéressants, où l'on voit qu'il n'est pas facile de rejoindre les préoccupations individuelles et collectives. Il y a des éléments de convergence, on l'a vu avec cette question : que répond-on à un patient qui cherche à utiliser le côté présumé préventif d'un traitement plutôt que de savoir si ce traitement est nécessaire pour améliorer sa santé ? Cette question est emblématique de la passerelle qui existe entre les préoccupations individuelle et collective. Elle rejoint celles qui ont été abordées lors de la précédente table ronde : des questions d'autonomie, de responsabilité individuelle, de pouvoir médical... Est-ce que se reposer intégralement sur le traitement pour pouvoir ignorer la question de la prévention, ce n'est pas se reposer sur le pouvoir médical ? C'est important, car cette affaire repose la question de la responsabilité des personnes vis-à-vis de la prévention.

Coordonnées des intervenant-e-s

Catherine Bismuth

CNAMTS
26-50, avenue du Pr André Lemierre
75980 Paris Cedex 20
+33 (0)1 72 60 11 66
catherine.bismuth@cnamts.fr

Bruno Cadore

Conseil national du sida
Tour Mirabeau, 39-43, quai André Citroën
75015 Paris
bruno.cadore@wanadoo.fr

Dominique Costagliola

Unité 720 INSERM / Université Paris 6 Pierre et Marie Curie
Epidémiologie clinique et thérapeutique de l'infection à VIH
56, boulevard Vincent Auriol
BP 335 – 75625 Paris Cedex 13
+33(0)1 42 16 42 82
dcostagliola@ccde.chups.jussieu.fr

Jean-François Delfraissy

Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris
+33 (0)1 53 94 60 23
jf.delfraissy@anrs.fr

Catherine Fagard

Unité 897 INSERM/ANRS/Institut de Santé Publique, Epidémiologie
et Développement (ISPED) – Université Victor Ségalen Bordeaux 2
146, rue Léo Saignat – case 11
33076 Bordeaux cedex
+33 (0)5 57 57 13 92
catherine.fagard@isped.u-bordeaux2.fr

Hugues Fischer

TRT-5 / Act Up-Paris
BP 287 – 75525 Paris Cedex 11
+33 (0)1 49 29 44 75
hugues.fischer@laposte.net

Tessa Goetghebuer

Service de Pédiatrie, Hôpital St Pierre
322, rue Haute
1000 Bruxelles
tessa_goetghebuer@stpierre-bru.be

Charlotte Lewden

Unité 593 INSERM / ISPED
146, rue Léo-Saignat
33 076 Bordeaux cedex
+33 (0)5 57 57 10 58
charlotte.lewden@isped.u-bordeaux2.fr

Sandrine Loubière

UMR 912 INSERM
Sciences Economiques et Sociales, Systèmes de Santé, Sociétés
23, rue Stanislas Torrents – 13006 Marseille
+33 (0)4 96 10 28 83
loubiere@marseille.inserm.fr

Laurence Meyer

Service d'Epidémiologie et de Santé Publique
Unité 822 INSERM / INED / Université Paris Sud 11
Hôpital de Bicêtre, AP-HP
82, rue du Général Leclerc
94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex
+33 (0)1 45 21 23 34
meyer@vjf.inserm.fr

Michel Ohayon

Sida Info Service
190, boulevard de Charonne
75020 Paris
+33(0)1 44 93 16 21
medical@sida-info-service.org

Patrick Philibert

1, boulevard Salvator
13006 Marseille
pp.doc@wanadoo.fr

Christine Rouzioux

Unité de virologie
Hôpital Necker-Enfants malades
Service de microbiologie
149, rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15
christine.rouzioux@nck.ap-hop-paris.fr

Christian Saout

Collectif interassociatif sur la santé (CISS)
10, villa Bosquet
75007 Paris
+ 33 (0)1 40 56 01 49
csaout@leciss.org

Jean-Michel Vimond

TRT-5 / Sida Info Service
190, boulevard de Charonne
75020 Paris
+33 (0)1 44 93 16 44
jvimond@sida-info-service.org

Daniel Vittecoq

Unité des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Paul Brousse
12-14 avenue Paul Vaillant Couturier
94804 Villejuif cedex
+33 (0)1 45 59 38 70
daniel.vittecoq@pbr.ap-hop-paris.fr

Laurence Weiss

Université Paris-Descartes / Unité « Régulation
des Infections Rétrovirales », Institut Pasteur
Service d'Immunologie Clinique
Hôpital Européen Georges Pompidou
20, rue Leblanc
75015 Paris
+33 (0)1 56 09 33 99 (secrétariat)
laurence.weiss@egp.aphp.fr

LE TRT-5

Groupe interassociatif Traitements & Recherche Thérapeutique

Actions Traitements

190, bd de Charonne 75020 Paris
Tél : +33 (0)1 43 67 66 00 — Fax : +33 (0)1 43 67 37 00
Caroline Gasiglia / Michel Repellin / Eugène Rayess / Frank Rodenbourg

Act Up-Paris

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : +33 (0)1 48 06 13 89 — Fax : +33 (0)1 48 06 16 74
Hugues Fischer / Fabien Giraudeau / Maryvonne Molina / Guy Molinier / Fabrice Pilorgé

AIDES

Tour Essor, 14, rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : +33 (0)1 41 83 46 46 — Fax : +33 (0)1 41 83 46 19
Franck Barbier / Emmanuel Cook / Hicham M'Ghafri / Aurélie Verny

Arcat

94-102, rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : +33 (0)1 44 93 29 29 — Fax : +33 (0)1 44 93 29 30
Miguel de Melo / Marianne L'Hénaff / Corinne Taéron

Dessine Moi Un Mouton

35, rue de la Lune
75002 Paris
Tél : +33 (0)1 40 28 01 01 — Fax : +33 (0)1 40 28 01 10
Georges Point

Nova Dona

104, rue Didot
75014 Paris
Tél : +33 (0)1 43 95 81 75 — Fax : +33 (0)1 43 95 81 76
Christian Huchet

Sida Info Service

190, boulevard de Charonne
75020 Paris
Tél : +33 (0)1 44 93 16 44 — Fax : +33 (0)1 44 93 16 00
Marek Korzec / Annie Le Palec / Jean-Michel Vimond

SolEnSi

33, rue de la Villette
75019 Paris
Tél : +33 (0)1 44 52 78 78

Coordination du TRT-5

Pour écrire à la coordination : coordination@trt-5.org

François Berdougo-Le Blanc
TRT-5, Tour Essor, 14 rue Scandicci
93508 Pantin cedex
Tél. : +33 (0)1 41 83 46 11 — Fax. : +33 (0)1 41 83 46 19
berdougo@trt-5.org

Elise Bourgeois-Fisson
TRT-5, C/° Act Up-Paris, BP 287
75525 Paris Cedex 11
Tél. : +33 (0)1 49 29 44 75
Fax. : +33 (0)1 48 06 16 74
bourgeois-fisson@trt-5.org

Vous pouvez écrire à chaque membre du TRT-5 à l'adresse suivante : nom@trt-5.org

Nous tenons à remercier pour leur soutien :

Les associations membre du TRT-5 – la Direction Générale de la Santé – Sidaction – l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales – l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – Abbott – Aventis – Boehringer-Ingelheim – Bristol Meyer Squibb – Gilead – Glaxo-SmithKline Janssen-Cilag – Merck Sharp & Dohme-Chibret – Pfizer – Roche – Schering-Plough.