le Journal du sida

SAVOIR
INFORMER
DEBATTRE
ANALYSER

«Nul n'est bon historien de la vie patente, visible, éclatante et publique des peuples, s'il n'est en même temps, dans une certaine mesure, historien de leur vie profonde et cachée». Victor Hugo

MARS 1996 • N°83

ÉDITORIAL

Le syndrome acquis de la vache folle 3
Frédéric Edelmann et Emmanuel Hirsch

Nouveaux traitements

La bataille des antiprotéases 4
Thomas Doustaly

L'enregistrement express des antiprotéases place la FDA et les activistes à contre-emploi 6
Christelle Destombes

TIRAGE AU SORT

L'avis du CNS 8

L'avis du CCNE 9

Au bout du bout de l'éthique 11
Anne Souyris

Les critères de choix en situation de pénurie 12
Un entretien avec Anne Fagot-Largeault

PRISE EN CHARGE

Médecins et malades partagent l'espoir, le doute et la «débrouille» 18
Laurent de Villepin

QUELLE STRATÉGIE POUR LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE ?

«Objectif : mise à zéro du virus» 20
Un entretien avec Jacques Leibowitch

Nouvelles molécules + nouveaux marqueurs = nouvelles questions = nouveaux essais 21
Un entretien avec Patrick Yéni

«L'utilisation des combinaisons multiples relève de l'évidence» 25
Un entretien avec Pierre Sonigo

Les cibles de la recherche 14
Roger Guedj

RUBRIQUES

CHRONOLOGIE : JANVIER 96.....2
EPIDÉMIOLOGIE.....13
PARUTIONS.....43
COLLOQUES & RENCONTRES.....51

SANTÉ PUBLIQUE

26 **L'hypothèse d'un traitement stabilisant : exploration d'un scénario**
Laurent de Villepin

28 **Etats-Unis : conservateurs et activistes s'opposent sur la réforme de la FDA**
Derek Link

42 **«La dissolution des structures spécifiques au sida n'est pas à l'ordre du jour»**
Un entretien avec le Pr Jean-François Girard

Psychiatrie

32 **Des structures et des hommes**
Nathalie Chahine

34 **Engagez-vous, camarades !**
Serge Hefez

37 **L'expérience de l'hôpital de Bicêtre**
Nathalie Chahine

38 **«Prendre en charge», disent-ils**
Un entretien avec Mariannick Merckx

40 **Bordeaux, Lyon, Marseille : besoins et réponses diversifiés**
Nathalie Chahine

LIVRE

44 **Mouvement homosexuel : les bégaiements de l'histoire**
Laurent de Villepin

46 **Sang contaminé : la défaite de la santé publique**
Frédéric Martel

POINT DE VUE

47 **«On ne doit pas diaboliser les affirmations identitaires»**
Un entretien avec Michel Wieviorka

50 **Toutes les dimensions de la lutte**
Rémi Darne †

La lettre n°13

- Conserver au mieux les médicaments
- La vie à l'hôpital
- La chronique de Didier Lestrade

Mensuel d'informations, de débats et d'analyses sur le sida • mars 1996 • n° 83 • 50 francs

— JANVIER 1996 —

lundi 15 Le ministère italien de la Santé publie un rapport dénombrant 29 030 cas de sida déclarés dans la péninsule au 30 juin 1995, dont 65 % de toxicomanes, 18 % d'homosexuels et 7,8 % d'hétérosexuels. De plus, le rapport estime à 95 000 le nombre de séropositifs en Italie, ce qui en fait le troisième pays d'Europe le plus touché par l'épidémie, derrière la France et l'Espagne.

jeudi 18 L'Agence française du sang publie son rapport annuel, le premier depuis la refonte du système transfusionnel français, couvrant la période juillet 1994-juillet 1995, qui montre une baisse de 6,9 % des dons de sang entre 1993 et 1994, le nombre de dons pour 100 habitants passant de 5,8 à 5,4. En dix ans, la baisse totale aura été de 24 %. Pour les auteurs du rapport, cela est l'effet *« d'une plus grande rigueur dans l'administration des produits sanguins »*, du *« souci des établissements de transfusion sanguine de mieux gérer les collectes »* et du *« renforcement des règles éthiques, tout particulièrement celle du bénévolat »*. Durant cette période, 110 incidents transfusionnels (dont 16 décès) ont été relevés – la plupart liés à des erreurs humaines –, ainsi que 32 cas de séroconversion post-transfusionnelle, 21 au VHC, 8 au VHB et 3 au VIH.

lundi 22 L'Agence européenne du médicament rend un premier avis favorable à la commercialisation dans l'Union européenne du D4T (stavudine, Zerit®), des laboratoires Bristol Myers Squibb. Il faudra toutefois attendre l'approbation finale de la Commission européenne avant que cet antiviral n'obtienne son autorisation de mise sur le marché.

mercredi 24 Aux journées nationales des CISIH, les Pr Françoise Brun-Vézinet et Jean Dormont rendent public leur rapport sur la charge virale, commandé par le ministère de la Santé. Selon ce rapport, *« les tests de charge virale sont probablement aujourd'hui les meilleurs éléments pour établir un pronostic et pour évaluer le traitement d'un patient »*. Des mesures financières sont prévues pour en élargir l'accès (voir le *Journal du sida* n° 82, p. 4).

mercredi 24 L'Assemblée nationale adopte à l'unanimité une loi augmentant les avantages fiscaux sur les dons aux associations humanitaires. La réduction d'impôt pour les particuliers passe ainsi à 50 % (contre 40 % auparavant) du montant des sommes versées, et à 60 % (contre 50 %) pour les dons aux associations distribuant des repas, favorisant le logement ou fournissant des soins médicaux gratuits.

jeudi 25 Pierre Bergé, démissionnaire de la présidence d'Arcat-sida, est élu président d'ECS (Ensemble contre le sida), en remplacement de René Thomas, lui-même démissionnaire *« pour raisons personnelles »*. Frédéric Edelmann, cofondateur d'Aides et directeur du *Journal du sida*, prend la tête d'Arcat-sida.

jeudi 25 En Grande-Bretagne, le PHLS (Public Health Laboratory Service) publie des statistiques montrant une augmentation de 25 % des nouveaux cas de séropositifs infectés lors de rapports hétérosexuels de 1994 à 1995, avec 839 nouveaux cas contre 669 l'an dernier. Dans le même laps de temps, le nombre de nouveaux cas d'homosexuels dépistés séropositifs augmentait de 3 % (1 431 contre 1 393) ; 1 584 cas de sida ont été déclarés en 1995 (1 781 en 1994), avec une baisse de 14 % chez les hommes (1 352 contre 1 570) et une hausse de 10 % chez les femmes (232 contre 211). Depuis 1982, le Royaume-Uni a recensé 25 689 séropositifs, 11 872 cas de sida déclarés, dont 8 201 sont décédés.

lundi 29 Le CNS (Conseil national du sida) publie un rapport sur les étrangers en situation irrégulière et atteints par le VIH. Au nombre des recommandations : que soient clairement définies les règles d'attribution des autorisations de séjour pour soins (jusqu'ici laissées au bon vouloir du ministère de l'Intérieur) ; que leur durée ne soit pas systématiquement limitée à trois mois mais qu'elle prenne en compte la nature de la pathologie et la durée des traitements ; qu'elles soient assorties de droits à une couverture sociale et, dans certains cas, d'une autorisation de travail ; que l'expertise médicale des malades soit confiée à des *« médecins indépendants de l'administration et formés à la pathologie VIH »* ; et, enfin, que soit garantie *« la séparation entre les missions d'assistance et la mission de contrôle de l'immigration »*. Selon le ministère des Affaires sociales, cinq cents étrangers en situation irrégulière et atteints par le VIH vivraient en France dans des conditions d'extrême précarité, trois cents d'entre eux sous le coup d'une mesure d'expulsion.

lundi 29 A la III[e] conférence internationale sur les rétrovirus et les infections opportunistes, à Washington, présentation des résultats préliminaires d'essais de trithérapie, jugés très prometteurs (voir le *Journal du sida* n° 82, p. 6 à 10).

mardi 30 Aux Etats-Unis, le basketteur Earvin « Magic » Johnson, 36 ans, qui avait fait sensation le 7 novembre 1991 en annonçant publiquement sa séropositivité et sa retraite, revient à la compétition avec son ancienne équipe de Los Angeles, les Lakers. En 1992, sa première tentative de retour à la compétition avait tourné court après que quelques joueurs se soient publiquement inquiétés d'être contaminés à son contact ; l'un d'entre eux déclare maintenant : *« Je n'ai aucun problème à jouer contre lui, nous sommes plus informés à présent et l'affaire est close. »*

Le syndrome acquis de la vache folle

par **Frédéric Edelmann** et **Emmanuel Hirsch**

LA PANIQUE qui s'est emparée du public en Europe avec l'épidémie dite de la vache folle trouve probablement son origine dans la façon dont le sida aura été médiatisé, notamment à la glorieuse époque du singe vert, coupable irresponsable, puis au moment de l'affaire du sang contaminé. Dans chaque pays, les réactions semblent d'ailleurs proportionnelles à l'ampleur prise par le drame du sang contaminé, au nombre d'hémophiles ou de transfusés. Cela expliquerait que les Anglais, chez qui une forte tradition de santé publique paraît avoir engendré un certain flegme face au problème, aient tardé à prendre les mesures que d'autres pays, comme la France, ont prises à tort ou à raison.

Dans l'affaire de la vache folle ou plus exactement dans celle de la maladie de Creutzfeld-Jacob, dite déjà MCJ, on peut cependant s'interroger sur les poids respectifs du souci sanitaire et d'un raisonnement plus strictement économique. Chez les éleveurs, qu'ils soient britanniques, français ou d'ailleurs, le problème n'est pas celui de l'hécatombe de millions de vaches dont l'incinération prendrait trois années pour la seule Grande-Bretagne. Il n'est pas certain que ce soit la crainte réelle d'une épidémie humaine de MCJ. On aurait d'ailleurs eu davantage d'explications publiques sur cette pathologie chez l'homme, notamment sur les conséquences de son agent, un mystérieux prion, ou sur les risques induits par la MCJ dont on a quelques difficultés à mesurer l'ampleur. En fait, la préoccupation semble principalement liée au remboursement par chaque pays ou par l'Europe des cheptels abattus, et au maintien du cours de la viande bovine. Les vaches, si l'on peut dire, ont bon dos, et les humains aussi. On peut bien sûr s'interroger sur ce que signifierait cette hécatombe annoncée de nos bêtes à cornes, par rapport à la réalité des risques connus : le prion serait passé du mouton à la vache, de la vache au chat et, semble-t-il, à l'homme, même s'il faut noter que seules les personnes fréquentant assidûment les bovins paraissent jusqu'à nouvel ordre être véritablement exposées à la maladie, celle-ci n'affectant pas outre mesure le simple mangeur de steak. Mais c'est aux scientifiques spécialisés de s'inquiéter et de répondre à la question de la transmission entre espèces. En revanche, il est peut-être de notre ressort de nous intéresser aux mécanismes moins visibles de ce phénomène médico-social, simplifié à l'extrême par les journaux, la radio et la télévision.

L'hystérie de la vache folle pose, certes, un véritable problème de santé publique, où les compétences classiques des autorités françaises et anglaises se sont comme interverties. Il pose plus gravement, peut-être, ou de façon plus immédiate en tout cas, celui de l'information sur un tel sujet, si l'on peut appeler information un tel effet de médiatisation. Mais, au-delà, il conduit à une troisième question : en quoi ce phénomène de panique est-il interprétable à la lumière de l'épidémie de sida, et notamment des *« mesures d'imprudence »* qui ont entouré la gestion du sang ? Inversement, notre perception de l'information sur le VIH ne pourrait-elle pas bénéficier du cas d'école caricatural (en espérant bien sûr qu'il ne deviendra pas tragique) que représente le syndrome collectif de la vache folle ? Dans un récent journal du soir, le dessinateur de la une faisait miauler la vache, meugler le chat et supposer que le représentant suprême de l'autorité étatique souffrait lui aussi, sinon des troubles classiques de la MCJ, au moins d'une forme de psittacisme et d'un ramollissement du cerveau. Ce à quoi nous engage, au-delà du sens de l'humour, la situation actuelle, c'est à regarder sérieusement ce qui est transposable dans l'expérience acquise avec le sida, peut-être à la maladie de Creutzfeld-Jacob, mais certainement plus à d'autres pathologies. Car les erreurs comme les réussites, les échecs comme l'inventivité, sont des denrées aussi périssables que l'est la mémoire. De même, la capacité à comparer, à juxtaposer des domaines différents ou tout au moins disjoints, n'est pas éternelle ; le caractère novateur de la lutte contre le sida, versant positif du sujet, ou le caractère désastreux de l'affaire du sang contaminé, versant négatif, sont en train de s'enliser peu à peu dans les routines, les paresses, ou peut-être tout simplement dans un curieux mélange d'impuissance face aux aspects sociaux de l'infection et de réussite, si l'on songe à la rapidité des avancées thérapeutiques.

> « Ce à quoi nous engage la situation actuelle, c'est à regarder sérieusement ce qui est transposable dans l'expérience acquise avec le sida, peut-être à la maladie de Creutzfeld-Jacob, mais certainement plus à d'autres pathologies. »

Le récent colloque « Cancer, sida et qualité de vie » à l'Unesco a mis en évidence le décalage profond existant entre les deux univers. D'un côté, le monde du cancer, presque exclusivement représenté par un cortège de scientifiques, de l'autre, une réunion de personnalités où la représentation des malades était assurée à parts presque égales avec chercheurs et médecins. Les spécialistes du sida se sont par exemple étonnés qu'on puisse encore, dans le cas du cancer, s'interroger sur la nécessité d'informer les patients de leur état, ou sur les modalités de cette information. Un problème réglé depuis longtemps dans le cas du sida, puisqu'il est même contraire à la déontologie de cacher à quelqu'un le résultat positif de son test. Or, si certains ont pointé des différences entre l'impact psychologique causé par l'annonce d'une séropositivité et celui d'un diagnostic de cancer, cette différence tend aujourd'hui à s'estomper.

La discussion s'est-elle enlisée dans la sphère de l'oncologie ou bien a-t-elle intégré un niveau de sophistication encore inconnu des praticiens du sida ? La réponse est sans doute moins évidente que les uns et les autres, dans leurs univers cloisonnés, auront tendance à l'imaginer. Il est en revanche plus que probable que le mouvement associatif né pour la défense des sidéens et des séropositifs dans les années 80 ait apporté des réponses radicalement innovantes. Qu'il s'agisse de la prise en charge des personnes atteintes, éventuellement par d'autres personnes atteintes, de discussions sur les protocoles thérapeutiques, ou sur n'importe quel autre des multiples aspects de la lutte associative. Il s'agit au fond de rétablir un flux normal de compétences entre les « spécialités » qui ont fini par s'ignorer, sinon se jalouser. Il est enfin probable que ces flux d'information ne puissent se cantonner à l'échelle d'un pays, aurait-il la superficie de la France : les échanges, désormais, seront toujours plus transfrontaliers, comme le montre la triste histoire de la vache folle.

RÉTROSPECTIVE

La bataille des antiprotéases

Depuis le 29 janvier dernier, l'accès des patients français aux antiprotéases de Merck et d'Abbott a mobilisé et fait s'affronter, par médias interposés, les associations, les représentants de l'Etat et les laboratoires pour aboutir aux ATU du 21 mars. Rétrospective d'une bataille confuse – riche en manipulations et en enjeux éthiques, politiques et commerciaux – qui a duré deux mois.

Lundi 29 janvier/jeudi 1er février

• A Washington, ouverture de la IIIe conférence internationale sur les rétrovirus et les infections opportunistes. Emilio Emini, directeur de recherche chez Merck, indique notamment que l'indinavir est *« efficace pour ralentir la progression du sida sur un petit nombre de patients testés »* en trithérapie avec AZT et 3TC (cf. *le Journal du sida* n° 82, p. 5). Le Pr Michel Kazatchkine déclare : *« Les antiprotéases sont 100 à 1 000 fois plus puissantes pour abaisser la charge virale que les analogues nucléosidiques »*, et estime *« essentiel que les autorités permettent aux malades en France d'y accéder. »*

• Le 30 janvier, l'AFP mentionne pour la première fois l'antiprotéase d'Abbott, le ritonavir, utilisée dans l'essai « Stalingrad » présenté par le Pr J. Leibowitch.

• Le 1er février, présentation de l'essai 247 d'Abbott, qui montre les résultats cliniques encourageants obtenus avec le ritonavir.

Vendredi 2 février

• L'AFP qualifie les antiprotéases de *« vedettes »* de la conférence.

Samedi 3 février

• Pour Arnaud Marty-Lavauzelle, président de Aides-Fédération, les résultats de Washington *« font naître une incroyable confiance, qui mérite toutefois d'être mesurée. (…) La stratégie est de maintenir la pression sur les laboratoires afin de les contraindre à produire plus de médicaments et à mieux les distribuer. »*

Jeudi 8 février

• Le ministère de la Santé se déclare *« conscient de l'espoir »* suscité par les antiprotéases et les trithérapies, et demande au groupe Dormont de faire le point avant fin mars.

Vendredi 16 février

• Recevant des journalistes du *Journal du sida*, le Dr Jean-Pierre Chauvin, responsable du développement chez Abbott-France, s'engage sur la capacité de la firme américaine à mettre progressivement à disposition un minimum de 15 000 traitements de ritonavir, et ce avant le mois d'août 1996.

Lundi 19 février

• Communiqué d'Arcat-sida : constatant qu'Abbott ne propose que 100 traitements *« dans l'immédiat »*, l'association *« considère que le laboratoire détient plus de traitements »* et *« demande à Abbott de reconsidérer ses propositions. (…) Les dispositions prises par les Laboratoires Abbott pour la mise à disposition pré-AMM du ritonavir sont nettement insuffisantes. Elles placent les personnes infectées (…) et leurs médecins dans une situation ingérable. »*

Mercredi 21 février

• Communiqué de Aides-Fédération : *« Les Laboratoires Abbott jettent généreusement les miettes du festin aux malades du sida européens. »* L'association *« dénonce le cynisme des Laboratoires Abbott »*. Selon elle, *« les médecins prescripteurs se retrouveront forcés de faire un choix digne de celui de Sophie »*.

• Communiqué de SIS qui *« dénonce le cynisme de la stratégie commerciale des Laboratoires Abbott »*.

Jeudi 22 février

• Communiqué d'Act Up-Paris : *« La politique des Laboratoires Abbott viole l'éthique et sacrifie les malades. Qui peut croire (…) que les Laboratoires Abbott ne disposent pas du produit en quantités suffisantes (…) ? Aucun critère de sélection ne sera acceptable. (…) Le CNS devait se prononcer aujourd'hui. (…) Une vingtaine de militants d'Act Up-Paris se sont donc rendus sur place pour demander au CNS de ne pas se prononcer. (…) Le cas de conscience qui se pose à tous doit être levé par les Laboratoires Abbott, qui doivent débloquer les stocks de ritonavir, pas par une caution éthique de leur stratégie commerciale cynique. »*

Lundi 26 février

• Le CNS recommande un *« tirage au sort »* provisoire des malades (voir page 18). D'après une dépêche de l'AFP, le ministère de la Santé estimerait que la méthode préconisée par le CNS *« peut compléter les critères médicaux »* retenus par les CISIH (moins de 20 CD4, 9 mois d'antirétroviraux).

• Une demande d'autorisation de mise sur le marché du ritonavir est déposée par Abbott auprès de l'Agence européenne du médicament.

Mardi 27 février

• Aides-Fédération se déclare opposée au principe *« scandaleux »* et *« choquant »* du tirage au sort.

• Le tirage au sort à la française n'est *« pas forcément choquant (…) à condition qu'il soit correctement fait »*, selon le Pr Jean-Paul Lévy, directeur de l'ANRS, qui estime que cela évitera d'éventuels risques d'obtention du produit par « copinage ».

• Communiqué d'Hervé Gaymard : *« Dès le mois d'avril, mille traitements de plus chaque mois seront mis à la disposition des hôpitaux. »*

• Communiqué d'Act Up-Paris : la *« solution spectaculaire »* de tirage au sort envisagée par le CNS n'est pas *« éthique »* et *« fait le jeu d'un laboratoire »*.

• Le secrétaire d'Etat à la Santé déclare qu'il mettra *« tout en œuvre pour éviter d'avoir à recourir au tirage au sort »*, même provisoire. De son côté, le Pr Sobel, président du CNS, déclare que *« la pénurie n'est pas si importante qu'on veut le dire »*.

• L'Association française des hémophiles évoque les *« mauvais souvenirs »* du sang contaminé. *« Quels étaient les arguments de ceux qui ont sciemment retardé la mise sur le marché des produits antihémophiliques chauffés en 1985 ? La pénurie. »*

• Venu rencontrer les militants d'Act Up-Paris, le PDG d'Abbott-France, M. Garcia, indique que 100 doses de ritonavir seulement sont disponibles à court terme pour les malades français. Refusant de s'engager sur l'avenir, il explique cette pénurie par des problèmes de production dont la direction de la firme, à Chicago, ne peut expliquer précisément la nature. Au terme d'une petite heure de dialogue sans résultat, il est prié de quitter la réunion.

Mercredi 28 février

• Selon Peter Piot, directeur exécutif d'Onusida, il existe *« un dilemme éthique grave »* à propos du tirage au sort. Dans les situations où les traitements *« ne sont pas disponibles ou ne le sont pas à un prix abordable (…) quelles sont les options réelles ? »*, s'interroge-t-il. *Dans chaque pays, il convient de débattre publiquement de cette question, y compris avec les gens directement concernés, car malheureusement de telles situations risquent de se reproduire de plus en plus fréquemment. »*

• Bernard Kouchner, Ségolène Royal et François Léotard qualifient respectivement d'*« absurde »*, *« odieuse »* et *« insultante »* la pratique du tirage au sort.

Jeudi 29 février

• Une de *Libération* : *« Traitement du sida : Juppé contre la loterie. »*

• Hervé Gaymard déclare sur Europe 1 : *« Il n'y aura pas de tirage au sort en France des malades du sida pour donner un nouveau traitement contre la maladie. (…) J'ai obtenu 1 000 doses [de ritonavir] en avril, 2 000 en mai et 3 000 au mois de juin. Aucune contrainte budgétaire n'entraînera de refus de traitements. »*

• La commission consultative de la FDA se prononce en faveur de la mise sur le marché du ritonavir. Les pharmacies américaines ont reçu la molécule dès le lundi 26 février. La firme américaine fait savoir qu'elle n'a pas l'intention d'augmenter le nombre de doses distribuées prochainement en France, soit une centaine.

• Au même moment, 50 à 70 militants d'Act Up-Paris bloquent pendant plus de six heures l'usine des Laboratoires Abbott à Saint-Rémy-sur-Arve, près de Dreux, pour protester contre la politique de commercialisation de la firme.

• L'ordre des médecins juge le tirage au sort *« inacceptable par le médecin en thérapeutique »*.

Vendredi 1er mars

• La commission consultative de la FDA se prononce en faveur de la mise sur le marché de l'indinavir. L'enregistrement du ritonavir aux Etats-Unis est approuvé par la FDA (voir ci-contre).

• Le président Clinton déclare : *« Notre investissement dans la lutte contre le sida commence à porter ses fruits. »*

• Hervé Gaymard écrit aux coordinateurs des CISIH au sujet de la mise à disposition du ritonavir : *« Dans l'immédiat, la dispense du ritonavir se fera selon une procédure classique d'ATU nominative. Je retiens les critères d'inclusion que vous avez recommandés à l'issue de votre réu-*

nion du 15 février dernier : moins de 20 CD4/mm³ [et] *plus de 9 mois de traitements antirétroviraux, ainsi que les modalités que vous avez préconisées : prise en compte par priorité des patients les plus évolutifs* [et] *validation par le comité des antirétroviraux du CISIH. (...) Une répartition des traitements est proposée par région selon des critères d'activité hospitalière (43 % IdF, 21 % PACA, etc.). (...) L'Agence du médicament et le ministère du Travail et des Affaires sociales réévalueront tous les mois les nouvelles quantités disponibles et apprécieront de nouveaux critères d'indication dès que possible.»*

Jeudi 7 mars

• L'avis du CCNE, favorable au tirage au sort, comme celui du CNS avant lui, est relayé à la une du *Monde* (voir page 9).

• Communiqué d'Arcat-sida : l'association relève dans l'avis du CCNE *«un évident progrès dans le mode de réflexion et la prudence des conclusions, notamment concernant le tirage au sort»* par rapport à celui du CNS. *«L'Arcat-sida se satisfait notamment du point 2 des annexes»* (voir page 9).

Lundi 11 mars

• Communiqué du TRT-5 : *«Merck et Abbott reculent devant la pression des associations. Abbott s'est engagé à fournir le ritonavir pour 1 500 personnes dans le courant de ce mois avec la possibilité d'augmenter cette quantité au fur et à mesure des demandes. De son côté, Merck a pris l'engagement de fournir l'indinavir à 3 000 personnes dès le 1er avril, puis à 3 000 supplémentaires en mai et à 4 000 de plus en juin (...).»* Ces effectifs *«devraient permettre de répondre aux situations d'urgence sans qu'il ne soit besoin de procéder à une sélection par un tirage au sort. (...) Le groupe TRT-5 regrette qu'aucun autre pays d'Europe n'ait obtenu les mêmes engagements de la part des laboratoires.»*

Mercredi 13 mars

• L'enregistrement conditionnel de l'indinavir aux Etats-Unis est approuvé par la FDA (voir ci-contre).

• A l'Assemblée nationale, le Premier ministre annonce que la France *«dispose dès aujourd'hui d'une quantité suffisante»* d'antiprotéases. Mettant ce résultat au crédit d'Hervé Gaymard, Alain Juppé déclare que *«toutes les prescriptions de trithérapie»* avec antiprotéase émanant des CISIH seront honorées.

• Hervé Gaymard adresse une nouvelle lettre aux coordinateurs des CISIH : *«J'ai rencontré successivement les responsables des laboratoires producteurs* [d'antiprotéases], *Roche, Merck et Abbott. Ils m'ont assuré chacun pour sa part que les trois molécules seront livrables en quantité suffisante pour que les traitements nécessaires soient proposés sans limitation aux personnes atteintes par le VIH qui relèvent des indications correspondantes. Il s'agit : du saquinavir (...) ; de l'indinavir, dont 3 000 traitements seront livrables en avril et 6 000 en mai ; du ritonavir, à hauteur de 4 500 traitements en avril et 8 000 en mai-juin. (...) Déjà 400 traitements par le ritonavir sont rendus disponibles immédiatement sous couvert d'ATU nominatives dont la délivrance a commencé le 8 mars.»*

Jeudi 14 mars

• Merck indique que l'indinavir sera disponible aux Etats-Unis à partir du 25 mars, six mois avant que la production n'atteigne son plein régime. Le laboratoire précise que le produit sera disponible hors des Etats-Unis *«d'ici quelques semaines»*.

Dimanche 17 mars

• Communiqué d'Actions Traitements : *«Douze personnes vont chercher aux Etats-Unis les produits nécessaires à une véritable trithérapie.»* Semblant épouser entièrement les positions du P. J. Leibowitch, l'association s'interroge : *«Combien de temps encore l'Agence du médicament continuera-t-elle de restreindre la liberté de prescription des médecins et le droit des personnes à se soigner ?»*

Lundi 18 mars

• Lors d'une conférence de presse, plusieurs personnalités du CNS regrettent que l'option du tirage au sort préconisée en dernière instance ait été *«mal comprise»* et *«déformée»* dans le débat public.

Mardi 19 mars

• Communiqué du TRT-5 : le groupe interassociatif souhaite *«que l'accès aux ATU de cohorte du ritonavir et de l'indinavir soit ouvert aux patients sous traitement antirétroviral, quel qu'il soit, qui nécessitent un changement de traitement, patients dont le nombre de CD4/mm³ est inférieur à 200 ou qui présentent une évolution clinique et/ou biologique de leur infection par le VIH»*.

Jeudi 21 mars

• L'Agence du médicament délivre une ATU de cohorte, plus restrictive que l'enregistrement américain, au ritonavir et à l'indinavir. L'ATU de cohorte du 3TC est, quant à elle, complétée par une ATU nominative, plus large, permettant une prescription *«en association avec tout autre antirétroviral»*.

Mardi 26 mars

• L'Agence du médicament nous déclare avoir reçu et honoré à ce jour 239 demandes nominatives de ritonavir émanant de 17 CISIH. Le rythme des demandes est désormais d'environ 30 par jour.

Thomas Doustaly

Ritonavir et indinavir

• Les indications retenues par la FDA

C'est avec une exceptionnelle rapidité que l'Agence américaine du médicament, la Food and Drug Administration (FDA), a pris la décision d'autoriser la mise sur le marché du ritonavir (Norvir®) : 72 jours après que le dossier ait été déposé et 24h seulement après que son comité consultatif sur les antirétroviraux ait rendu son avis. L'autorisation accordée se présente en deux temps : elle est définitive pour *«le traitement de l'infection par le VIH chez les patients à un stade avancé»* de celle-ci, en monothérapie ou en association avec des analogues nucléosidiques (type AZT). L'enregistrement de cette antiprotéase est en revanche conditionnel pour les *«patients à un stade moins avancé»* de l'infection par le VIH. Pour l'indinavir (Crixivan®), l'autorisation de mise sur le marché est tombée 42 jours seulement après le dépôt du dossier de demande par Merck. Il s'agit cette fois uniquement d'un enregistrement conditionnel *«pour le traitement de l'infection par le VIH chez les patients adultes pour lesquels un traitement antirétroviral est nécessaire»*. Le ritonavir est commercialisé à un prix de traitement journalier de 89 francs. Pour l'indinavir, ce prix est de 61 francs. Ces tarifs seront ceux appliqués en France.

Le système de l'enregistrement conditionnel *(«accelerated approval»)* permet à la FDA d'autoriser la mise sur le marché d'un nouveau médicament sous réserve que des données complémentaires sur ce médicament soit fournies ultérieurement par le laboratoire qui le produit. Si tel n'est pas le cas, ou si les informations nouvelles sont en contradiction avec les premiers résultats, la FDA est en mesure de retirer son enregistrement. Tous les antirétroviraux commercialisés jusqu'à présent aux Etats-Unis ont fait ou font encore l'objet d'un enregistrement conditionnel.

• Les modalités d'accès en France

Le ritonavir et l'indinavir sont désormais disponibles dans le cadre d'ATU de cohorte. Après avoir consulté son groupe d'experts sur le sida le mercredi 20 mars dernier, l'Agence du médicament a rendu public le lendemain les critères d'accès à ces ATU. Les deux médicaments sont donc accessibles aux *«patients séropositifs symptomatiques et/ou ayant moins de 100 CD4/mm³, de préférence en association avec tout autre antirétroviral disponible faisant l'objet d'une AMM ou d'une ATU»*. L'Agence indique par ailleurs que cette indication sera *«réévaluée chaque mois en fonction de la disponibilité des produits et des connaissances acquises, particulièrement dans le domaine de la tolérance»*. Ces ATU seront ouvertes dans la première semaine du mois d'avril. A cette date, les laboratoires proposaient 4 500 traitements pour le ritonavir et 3 000 pour l'indinavir. En pratique, les médecins doivent se procurer auprès des laboratoires un dossier de demande. Une fois rempli, celui-ci doit être validé par un comité des antiviraux d'un CISIH, puis adressé aux laboratoires qui délivrent alors le médicament auprès de la pharmacie hospitalière.

Franck Fontenay

Des interactions à surveiller

Dans l'état actuel des informations disponibles, il est formellement recommandé de ne pas administrer le ritonavir avec les médicaments suivants :
- anxiolytiques ou tranquillisants : Xanax®, Tranxène®, Valium®, Diazépam® ;
- hypnotiques : Stilnox®, Ivadal®, Halcion® ;
- neuroleptiques : Léponex® ;
- antihistaminiques : Hismanal®, Teldane® ;
- antiarythmiques : Cordarone®, Corbionax®, Flecaïne®, Rythmol®, Longacor®, Quinidurule®, Cardioquinine® ;
- inhibiteurs calciques : Cordium® ;
- prokinétiques : Prepulsid® ;
- antimycobactériens : Ansatipine® ;
- anti-inflammatoires : Brexin®, Cycladol®, Feldene® ;
- analgésiques : Antalvic®, Di-Antalvic®, Propofan®.

En ce qui concerne l'indinavir, il ne doit pas être associé avec les produits suivants :
- antihistaminiques : Teldane®, Hismanal® ;
- prokinétiques : Prepulsid® ;
- hypnotiques : Halcion® ;
- anxyolitiques : Hypnovel®.

ETRANGER

L'enregistrement express des antiprotéases place la FDA et les activistes à contre-emploi

A première vue, les mises sur le marché ultrarapides des molécules d'Abbott et de Merck ont tout lieu de satisfaire les activistes américains, qui se sont prononcés maintes fois pour l'accélération des procédures d'enregistrement. Mais, dans le détail, les avis sont plus circonspects.

LA VITESSE à laquelle des autorisations de mise sur le marché ont été accordées par la Food and Drug Administration (FDA) américaine à Abbott et Merck pour leurs antirétroviraux antiprotéases respectifs, le ritonavir (Norvir®) et l'indinavir (Crixivan®), a toutes les raisons de satisfaire les activistes américains. En effet, ceux-ci font pression depuis de nombreuses années en faveur d'une accélération des procédures d'enregistrement des médicaments.

La rapidité de la décision de la FDA intervient aussi dans un contexte où cette institution fait l'objet de plusieurs projets de réforme (voir article p. 28) et où la campagne électorale pour l'élection présidentielle bat désormais son plein. Le secrétaire d'Etat à la Santé, Donna E. Shalala, a ainsi rappelé à deux reprises *«l'objectif du président Clinton de trouver un traitement du sida»*. Quant à David Kessler, directeur de la FDA, il a déclaré que les enregistrements accélérés du ritonavir et de l'indinavir constituaient *«une nouvelle confirmation de l'engagement* [de la FDA] *dans la lutte»* contre le sida.

Autant de signes des pressions qui s'exercent à l'égard de la FDA. Ainsi, Martin Delaney, du Project Inform, voit dans l'enregistrement du ritonavir une *«manœuvre politique. La FDA semblait déterminée à enregistrer cette molécule aussi vite que possible. Mais personne n'y a clairement eu le temps d'étudier comme il se doit les données fournies par Abbott. C'est extrêmement dommageable car on sent bien que les inhibiteurs de la protéase seront très importants.»*

Personnellement, Martin Delaney n'est pas très rassuré par ces données. *«Le ritonavir est un médicament prometteur mais j'estime que les recherches sur les modalités de son utilisation viennent juste de commencer.»* Ainsi, Project Inform, comme d'autres groupes activistes, préconisait un enregistrement conditionnel et non définitif du ritonavir, dans l'attente d'essais complémentaires et de précisions quant à son activité à long terme, à sa tolérance, aux problèmes de résistance et d'interactions médicamenteuses. Martin Delaney

Le tirage au sort vu par les Américains : «un moindre mal»

LES AMÉRICAINS ont eu récemment recours au tirage au sort avec les antiprotéases de Roche et Merck, à une époque où les laboratoires affirmaient ne pas pouvoir offrir des accès compassionnels ouverts à un grand nombre de patients (1). Certains activistes ont participé à la mise en place même du tirage au sort, en conjonction avec Merck, pour la distribution de l'indinavir. William Bahlam, d'Act Up-New York, justifie le recours au tirage au sort dans le contexte du système de santé américain : *«Pour les Etats-Unis, ça ressemble à une bonne solution. Nous étions assez méfiants envers les médecins et la façon dont ils utiliseraient le médicament et l'alloueraient aux patients. La loterie était le seul moyen d'éviter le favoritisme et de faire en sorte que les minorités, pauvres, patients des hôpitaux publics, aient également accès au médicament, et que ce dernier ne soit pas réservé aux seuls patients blancs, riches et traités par d'influents médecins.»* Le processus fut certes long à mettre en place, avec la nécessité pour Merck de vérifier que tous les candidats à la loterie étaient bien éligibles (leur taux de T4 devait être inférieur à 50). Les formalités administratives et pratiques (envoi des dossiers d'inscription et des formulaires de consentement, de kits de tests sanguins, etc.) ont pris des mois, si bien qu'aujourd'hui 900 personnes ont eu accès au médicament par la loterie sur les 1 100 qu'il était prévu d'inclure à la fin 1995. William Bahlam ajoute : *«Cela aurait dû être beaucoup plus rapide. Merck aurait pu envoyer au même moment les dossiers aux praticiens et les tests aux patients. Mais finalement, la loterie a permis de donner ce médicament à une très grande diversité de patients traités par de très nombreux médecins, avec tout l'effet pédagogique que cela comporte.»*

La controverse française autour du tirage au sort déconcerte les activistes américains. Ainsi, Martin Delaney (Project Inform) considère que *«le tirage au sort est un moyen juste pour répartir la molécule entre les patients dans ce type de situation»*. Spencer Cox (TAG) ajoute : *«Etant donné que Merck ne pouvait satisfaire toutes les demandes, c'était la meilleure solution. Cela permettait par ailleurs de recueillir des informations complémentaires sur les effets du médicament.»* David Barr (GMHC) est plus circonspect : *«C'est un moyen pénible et très insatisfaisant que de distribuer des médicaments prometteurs de cette manière. En même temps, Merck a essayé de concevoir le moyen le plus juste possible. La situation de pénurie est une mauvaise situation, le tirage au sort semble le meilleur moyen d'y remédier.»* Roche et Merck ont proposé, dès l'automne dernier, de distribuer leurs médicaments par système de tirage au sort dans divers pays européens. Mais l'idée avait vite été abandonnée devant le tollé général qu'elle soulevait. Les systèmes de santé européens, qui privilégient *a priori* l'accès égalitaire aux soins, ne se satisfont pas d'une donnée aussi aléatoire que le tirage au sort, alors qu'il rétablit un semblant de «démocratie» aux Etats-Unis, où la santé est encore trop souvent un privilège.

C.D.

(1) Voir *le Journal du sida* n° 77, septembre 1995, p. 5.

* Sur l'appréciation du tirage au sort, voir aussi les points de vue exprimés dans les pages précédentes et suivantes de ce numéro.

craint donc «*une mauvaise utilisation de ce médicament. Il va falloir entreprendre tout un travail pédagogique envers les médecins qui ne seront pas suffisamment informés, ni par la notice de la FDA ni par le laboratoire.*»

Les avis sont un peu moins partagés du côté du Treatment Action Group (TAG): «*Nous sommes persuadés qu'Abbott a rempli les conditions nécessaires à l'obtention d'un enregistrement définitif pour le stade avancé de la maladie*, explique Spencer Cox. *Le ritonavir fait vivre les gens plus longtemps. Certes, ce n'est pas un remède miracle, c'est un médicament toxique, mais il a les effets qu'il est supposé avoir.*» Le TAG n'émet de réticences que pour les patients à un stade moins avancé de la maladie, pour lesquels les études (trop courtes) ne prouvent pas de bénéfices flagrants. «*Dès que l'on connaît l'efficacité des drogues, il n'est pas éthique d'attendre d'autres études pendant que les gens meurent*», estime William Bahlman, d'Act Up-New York, qui ajoute: «*Le fait que l'indinavir ait été approuvé de manière conditionnelle envoie un mauvais message par comparaison avec le* «full approval» *du ritonavir, qui laisse à penser que ce serait une meilleure molécule, alors qu'elle pose pourtant plus de problèmes d'interactions médicamenteuses.*»

Quid des effets à long terme?

Pour sa part, David Barr, du Gay Men's Health Crisis (GMHC), «*se réjouit que le ritonavir et l'indinavir soient désormais disponibles. Toutefois, nous ne connaissons pas vraiment leurs effets secondaires et à long terme. Heureusement, l'enregistrement conditionnel de l'indinavir va nous permettre de continuer à apprendre des choses sur la molécule. Peut-être saurons-nous dire un jour quand il est utile de commencer les trithérapies, en particulier pour les malades au stade précoce, quand il est judicieux de passer d'un traitement à l'autre, et, enfin, quel traitement se révèle le plus efficace.*»

Enfin, Martin Delaney souligne: «*La question de la disponibilité du ritonavir ou de l'indinavir n'est pas une vraie question. La question est plutôt: qui va pouvoir se l'offrir? La molécule d'Abbott coûtera entre 6 500 et 8 000 dollars par an pour un malade, celle de Merck entre 4 400 et 6 000 dollars. Elles vont contribuer à augmenter la crise de financement du système de santé américain.*» Qui pourra ou voudra les payer, entre les malades, les assurances privées et le gouvernement?

Christelle Destombes

Des Européens mal lotis

Au regard de l'Angleterre, l'Allemagne, l'Espagne et la Suisse, la France est dans une position privilégiée concernant l'accès aux nouvelles antiprotéases.

En Angleterre, la Medicine Control Agency (l'Agence du médicament anglaise) a fait obstacle par deux fois au laboratoire américain Abbott. Il y a dix-huit mois, ce dernier s'est vu refuser la possibilité d'expérimenter le ritonavir, sa molécule antiprotéase, dans le cadre d'un essai thérapeutique. Plus récemment, l'Agence gouvernementale n'a pas souhaité que le ritonavir soit délivré en usage compassionnel. Edward King, membre du *National AIDS Manual* (NAM), précise qu'à ce jour personne en Grande-Bretagne n'a eu accès à la molécule d'Abbott.

Trente à quatre-vingts places seulement seront disponibles dans les prochains mois en usage compassionnel, en attendant qu'un avis soit rendu par l'Agence européenne du médicament sur la demande de mise sur le marché du ritonavir déposée par Abbott. «*La MCA est conservatrice*, souligne Edward King, *elle n'a aucune tradition d'ouverture, de communication avec le public. Par ailleurs, il n'y a pas non plus de tradition d'activisme du traitement en Grande-Bretagne et, donc, peu de pressions se sont exercées auprès de l'Agence gouvernementale.*»

Ce n'est que très récemment que le Treatment Action Task Force (TAT) s'est constitué en Grande-Bretagne, sur le modèle du groupe interassociatif français TRT-5, afin de diffuser plus d'information concernant les traitements et d'exercer un *lobby* auprès du gouvernement. Avant la création de TAT, seul le NAM essayait «*d'éveiller la conscience des activistes sur les traitements disponibles et de pallier l'injustice de notre situation*», ajoute Edward King. S'il pense que personne en Grande-Bretagne ne sera satisfait de l'accès compassionnel restreint, il précise néanmoins que les malades pourront avoir accès au ritonavir par le biais des pharmacies internationales, s'ils disposent des moyens financiers nécessaires. Il est en effet possible d'importer les médicaments directement des Etats-Unis, avec une ordonnance et pour un usage individuel, sans bénéficier du système de sécurité sociale.

Cette dernière possibilité correspond à la situation en Allemagne, à quelques détails près. Aucune place en accès compassionnel n'est prévue en Allemagne pour le ritonavir, mais les patients ont également la possibilité d'importer les molécules des Etats-Unis par le biais des pharmacies internationales. Dès lors qu'un médicament est approuvé aux Etats-Unis, il est accessible aux patients, en général par le biais des pharmacies internationales. Il suffit que ce médicament ne soit pas interdit par les lois locales (1).

Hans-Joseph Linkens, du *Deutsche AIDS Hilfe*, ne craint donc «*aucun problème d'approvisionnement pour le ritonavir*», d'autant plus que la sécurité sociale allemande prendra en charge les médicaments importés. Il n'y a donc pas de «*grandes discussions au sujet du ritonavir en Allemagne*», précise M. Linkens, et la communauté est plus préoccupée, à l'heure actuelle, par les questions de remboursement par la sécurité sociale des tests de mesure de la charge virale plasmatique.

C'est en Suisse et en Espagne que la situation semble la moins favorable. «*Nous sommes catastrophés*, explique Roger Charbonney, de l'association genevoise Dialogai. *Actuellement, il n'y a que 30 traitements disponibles alors que la prévalence de l'infection en Suisse est équivalente à celle de la France.*»

Face à ce constat, Dialogai a décidé de se mobiliser en interpellant les pouvoirs publics. «*Dans l'état actuel des choses*, déclare Roger Charbonney, *le système d'assurance maladie refuse de prendre en charge le coût du ritonavir et de l'indinavir. Comme les laboratoires n'envisagent pas de distribuer plus largement leurs médicaments gratuitement, nous sommes dans une situation bloquée. Nous sommes donc face à un problème de volonté politique.*»

Sur le territoire ibérique, une centaine de places seront disponibles en accès compassionnel, réparties sur douze hôpitaux. Selon Arnulfo Gonzalez Sanchez, membre de l'EATG (European AIDS Treatment Group), «*c'est tout ce qui est prévu pour l'instant*».

Pour faire face à cette situation, les ONG espagnoles ont créé une *Fundacion para la Informacion y Formacion sobre Tratamientos en HIV-sida* (FIT), qui devrait se réunir en juin prochain afin d'effectuer des pressions auprès du nouveau gouvernement espagnol. Ce groupe devrait comprendre des membres d'associations, des médecins et des représentants des laboratoires. L'organisation de la mobilisation associative semble donc être un facteur prépondérant dans l'accès compassionnel aux nouvelles molécules. La France a également bénéficié du fait de disposer d'un cadre réglementaire pour la distribution hors AMM des médicaments, ce que l'on appelle les ATU (autorisations temporaires d'utilisation). Un tel cadre, qui n'existe pas dans les pays frontaliers, rassure en effet les laboratoires sur les plans tout à la fois logistique et juridique.

C.D.

(1) La République fédérale allemande interdit par exemple l'usage du Marinol®, un produit contenant un constituant de la marijuana, qui est approuvé et administré aux Etats-Unis pour lutter (avec plus ou moins d'efficacité) contre la dénutrition.

TIRAGE AU SORT

L'avis du CNS

D'une actualité aujourd'hui dépassée, les avis du Conseil national du sida (CNS) et du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) sur les modalités de distribution des antiprotéases ont suscité une vive émotion en retenant l'idée d'un tirage au sort des malades. Ils constituent des textes de référence à propos d'une situation qui risque de se renouveler.

TEXTE INTÉGRAL

Saisi par le secrétaire d'Etat à la Santé et à la Sécurité sociale le 8 février 1996, le Conseil national du sida a étudié les possibilités actuelles de mise à disposition de médicaments de la classe des antiprotéases et le problème posé par l'inadéquation entre l'offre et la demande. Lors de la séance plénière du 22 février, le Conseil a ainsi auditionné M. Jean-Michel Alexandre, directeur de l'évaluation à l'Agence du médicament, MM. André Garcia et Jean-Pierre Chauvin des laboratoires Abbott et Mme Marie-Christine Gervais et M. Jean Espié des laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret.

Le Conseil national du sida a retenu les faits suivants :

1. Des résultats scientifiques préliminaires mais prometteurs suggèrent que des antiprotéases sont susceptibles d'entraîner un bénéfice clinique à court terme chez des personnes dont le déficit immunitaire est important (moins de 100 lymphocytes CD4 par mm^3). Ces résultats, non encore publiés, ont été présentés fin janvier à la III^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes de Washington.

2. Ces résultats encouragent l'usage des antiprotéases et accréditent en outre la stratégie des multithérapies. L'annonce de ces résultats, en complément de l'effet démontré des bithérapies d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, marque donc un réel espoir d'amélioration de l'efficacité thérapeutique.

3. Cet espoir est légitime à court terme. De nouveaux produits issus de mêmes classes thérapeutiques pourront probablement améliorer encore les capacités de traitements qui bénéficieront simultanément aussi d'études comparatives à venir et d'autres formes d'associations thérapeutiques.

4. Cet espoir se heurte à des logiques industrielles. Les procédures (dites « pilotes ») de développement et d'expertise des molécules thérapeutiques en matière de VIH ont été accélérées mais il demeure que la décision de production à grande échelle (dite « industrielle ») n'est jamais prise avant le résultat des essais thérapeutiques de phases II-III (1). La production industrielle de quantités très importantes de médicaments actifs à des doses supérieures à un gramme par jour et par patient peut poser des problèmes de faisabilité et de rentabilité. Logique industrielle et exigences éthiques sont en contradiction.

5. Les procédures d'enregistrement sont plus longues dans certains pays que dans d'autres. Les antiprotéases les plus récemment développées obtiendront très probablement dans les semaines qui viennent des autorisations de commercialisation aux Etats-Unis. Ces autorisations ne seront accordées en Europe qu'au début de l'été 1996 au plus tôt.

6. En France, environ 25 000 personnes vivant avec le VIH auraient moins de 200 lymphocytes CD4 par mm^3, 18 000 moins de 100, 14 000 moins de 50 et 9 000 moins de 20 (2).

• Quatre solutions ont été avancées par les acteurs de la lutte contre le sida pour la mise à disposition des substances les plus nouvelles :

1. Ne pas distribuer les antiprotéases avant la mise à disposition de plusieurs milliers de doses thérapeutiques adaptées à la demande potentielle.

2. Distribuer les antiprotéases disponibles selon des critères sociaux (aux patients exerçant des responsabilités, à ceux ayant des charges de famille, ou selon l'âge ou le sexe).

3. Effectuer un tirage au sort parmi les malades éligibles pour lesquels les critères seraient progressivement élargis en fonction des quantités disponibles.

4. Mettre à disposition, dans les Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH), des quantités de traitements proportionnelles aux disponibilités d'une part, à l'activité des centres de soins de l'autre, ce qui transmettrait à chaque équipe la responsabilité du choix, conformément à la tradition médicale.

Ce dispositif suppose :

- la définition de critères d'éligibilité communs à l'ensemble des équipes et régulièrement actualisés ;
- sa transparence à l'égard des malades, des institutions et du public ;
- la garantie d'ouvrir dès que possible l'accès aux traitements pour les personnes suivies hors des centres hospitaliers des CISIH.

Le Conseil national du sida recommande au gouvernement français d'obtenir aux Etats-Unis, dès leur commercialisation, les doses nécessaires aux malades suivis en France et susceptibles de bénéficier des nouvelles molécules.

Il faut en effet mettre à disposition autant de doses thérapeutiques qu'il y a de personnes répondant aux critères retenus pour l'essai thérapeutique qui a démontré un bénéfice clinique à court terme chez les personnes ayant un déficit immunitaire important (moins de 100 lymphocytes CD4 par mm^3).

Si la disponibilité sur le marché américain de ces antiprotéases n'est pas suffisante pour leur importation en France, une solution provisoire à titre totalement exceptionnel devrait être envisagée.

Le Conseil national du sida recommande alors la procédure suivante :

• Il s'agira dans un premier temps de répartir sur des critères objectifs entre les CISIH les doses actuellement disponibles de médicaments.

Ces critères tiendront compte de l'activité de chacun des centres (le nombre de patients comprenant ceux suivis par des praticiens extérieurs au CISIH et exerçant dans la même région). Munis des doses qui leur reviennent, les CISIH constitueront des listes de malades éligibles, c'est-à-dire répondant aux critères retenus pour l'essai ayant eu des résultats cliniques (avoir moins de 100 CD4 par mm^3 et avoir reçu, en France, plus de neuf mois de traitements antirétroviraux). Parmi ces patients, un second classement pourrait placer en priorité les patients très évolutifs (dont la cinétique de chute des CD4 a été rapide et qui ont présenté des événements cliniques). Le comité médical des antiviraux contrôlera le respect de ces critères et les affinera. Un tirage au sort parmi les patients répondant aux critères sera ensuite réalisé. Ce tirage au sort, réalisé de manière informatique, évitera l'intervention consciente ou non de préférences affectives ou de pressions. Le tirage au sort déchargera les médecins de la responsabilité du choix à l'égard des patients qu'ils

n'auraient pas retenus et préservera la confiance du patient non sélectionné à l'égard de son médecin traitant. Ce tirage au sort sera renouvelé chaque fois que des doses supplémentaires seront mises à disposition, jusqu'à l'intégration de l'ensemble des personnes éligibles. Les patients non tirés au sort dans un premier temps se verront naturellement offrir les meilleurs traitements possible dans l'attente du tirage au sort suivant. Ces traitements sont actuellement multithérapiques.

Le Conseil national du sida considère que le tirage au sort dans un ensemble plus large défini par des contraintes fermes, au sein d'organismes régionaux, offre en effet plus d'équité.

L'effort financier nouveau demandé au système de soins est considérable : à dose thérapeutique équivalente les antiprotéases coûteraient trois fois plus cher que l'AZT. Le Conseil en est parfaitement conscient et demande aux pouvoirs publics d'apporter le concours financier nécessaire.

Le Conseil s'inquiète enfin de l'écart qui se creuse de façon croissante en matière d'accès aux soins entre les patients des différents pays, et en particulier ceux en voie de développement qui sont parmi les plus touchés par l'épidémie dans une seule région du monde sans extension des processus d'accès aux soins et de prévention sur l'ensemble des continents. Le Conseil recommande donc au gouvernement de contribuer à la mondialisation du marché du médicament.

Avis adopté le 26 février 1996.

(1) En phase II, on réunit un petit nombre de volontaires, le plus souvent malades, pour recueillir des arguments préliminaires d'efficacité de la molécule, analyser ses effets secondaires et améliorer son dosage. En phase III, on réunit un nombre plus important de malades, divisés en groupes, pour mener des études comparatives : il s'agit de comparer le nouveau médicament de référence (déjà en vente) à une absence de médicament ou à plusieurs molécules ou plusieurs associations de médicaments.

(2) Sources non publiées, Mission sida, direction des Hôpitaux.

L'avis du CCNE

TEXTE INTÉGRAL

En décembre 1995 le directeur général de l'Agence du médicament et le directeur général de la Santé ont demandé au Comité consultatif national d'éthique de mener une réflexion sur l'inadéquation entre, d'une part, la disponibilité restrictive de produits appartenant à une nouvelle classe de molécules ayant prouvé une efficacité thérapeutique dans le traitement du sida (inhibiteurs de protéases), et, d'autre part, la demande de mise à disposition compassionnelle de ces produits, ainsi que sur l'éventualité d'un tirage au sort.

Le CCNE a également été saisi de cette question par la société Abbott-France, fabricant d'un de ces produits (le ritonavir) et par une association de malades. Il faut noter que le Conseil national du sida a été saisi par le secrétaire d'Etat à la Santé et qu'il a délibéré sur cette question le 22 février (1).

Le CCNE devant donner une réponse avant le 15 mars n'a pas eu le temps de mener une réflexion approfondie sur tous les problèmes que soulevait la saisine. Les personnes auditionnées par les membres de son groupe de travail ont été le docteur Vittecoq, président du Groupe d'évaluation des traitements du sida à l'Agence du médicament, le professeur Kazatchkine, président du Centre interétablissements de traitement et de recherche antisida (CITRAS), le docteur Chauvin, directeur médical d'Abbott-France, des représentants du groupe interassociatif Traitements et recherche thérapeutique (TRT-5). Un des membres du groupe a eu une discussion informelle avec le professeur Alexandre, directeur de l'évaluation du médicament, et a assisté à une partie de la réunion organisée le 15 février par la Mission sida du ministère du Travail et des Affaires sociales sur *« les modalités d'attribution de médicaments en autorisation temporaire d'utilisation compte tenu des faibles quantités de produits mises à disposition par les laboratoires pharmaceutiques »*. Cette réunion, qui regroupait essentiellement les médecins des Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH) (2), avait pour but de recueillir l'avis des médecins traitants sur ce problème.

La situation étant extrêmement mouvante, il est nécessaire d'en faire un bref historique.

La saisine concernait la mise à disposition « compassionnelle ». Ce terme est souvent utilisé de façon ambiguë ; il s'agit, de façon précise, de la mise à disposition auprès de malades en situation d'impasse thérapeutique de produits non encore complètement évalués, mais sur lesquels de sérieux espoirs sont fondés. Cette mise à disposition se fait au moyen d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) demandée par l'industriel et octroyée, si un certain nombre de conditions sont remplies, par l'Agence du médicament avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il y a deux types d'ATU, l'ATU nominative et l'ATU de cohorte (soumise à réexamen périodique).

• Il existe à l'heure actuelle trois inhibiteurs de la protéase du VIH : le saquinavir des laboratoires Roche, l'indinavir des laboratoires Merck et le ritonavir des laboratoires Abbott. La situation administrative actuelle (en France et aux Etats-Unis) de ces trois produits est en fait différente : le premier a reçu une ATU aux Etats-Unis, et une ATU de cohorte en France ; il est cependant peu utilisé et ne semble pas très prometteur. De toute façon, il n'est pas concerné par la saisine du CCNE. L'indinavir de Merck fait l'objet d'une demande d'AMM aux USA ; le dossier doit être examiné par la Food and Drug Administration (FDA) à la fin du mois de février ; aucun dossier n'a encore été déposé devant les instances européennes et françaises. Les raisons de ce délai peuvent être soit le manque actuel de preuves de l'efficacité clinique demandées par les instances européennes alors que la FDA se contente de la preuve de l'efficacité biologique, soit la stratégie commerciale de l'industriel qui préférerait que s'ouvre le marché américain avant de s'adresser au marché européen. La question de l'indinavir ne se pose donc pas dans l'immédiat, mais elle se posera immanquablement dans un bref avenir. Enfin, le ritonavir d'Abbott, dont le dossier de demande d'AMM aux USA sera également examiné les tout prochains jours et qui doit faire incessamment l'objet d'une demande devant l'Agence européenne du médicament (3).

• A la fin de l'année 1995, des résultats scientifiques récents publiés dans les meilleures revues internationales (4, 5) ont montré une excellente efficacité biologique de ce produit, qui diminue de façon remarquable la charge virale, jusqu'à rendre indétectable, par les tests disponibles à ce jour, la présence de virus chez certains patients. Les essais étaient menés avec un « sirop », très mal supporté par les malades (35 % d'abandons de traitement), d'où la décision de passer à la forme « gélules ». Abbott lançait alors un « programme compassionnel international » qui permettrait de traiter par « sirop » 800 patients, hors Etats-Unis, dont 100 octroyés – par Abbott – à la France. Ce sont ces 100 malades dont il était fait mention dans la saisine de décembre du CCNE, auquel il était demandé sur quelles bases éthiques les désigner.

La situation a notablement évolué à la suite du congrès de Washington en janvier 1996 sur les rétrovirus, où ont été présentés les résultats d'une analyse intermédiaire d'un essai clinique international de phase III portant sur plus de 1 000 patients qui comparait un groupe « ritonavir » à un groupe « placebo », chez des malades ayant moins de 100 CD4

TIRAGE AU SORT

(le chiffre moyen observé fut en fait de l'ordre de 20 CD4) et traités depuis au moins un an par un traitement associant deux autres molécules antivirales agissant sur la reverse transcriptase. Les résultats cliniques ont mis en évidence, dans le groupe traité, une diminution de l'ordre de 50 % des événements cliniques (critères de progression de la maladie ou décès) et presque une division par 2 du risque de décès à court terme. Ces résultats, communiqués à un congrès mais non encore publiés, doivent être considérés comme préliminaires en raison des durées encore brèves de suivi (six mois pour les plus longues) et du nombre limité des événements. Il n'est pas du tout exclu que la tendance observée s'annule ou même s'inverse au cours du temps. Cependant, des médecins spécialistes de la maladie parlent pour la première fois de « rémission » ; en conséquence, au moins les malades définis dans le protocole de l'essai international (moins de 100 CD4 et plus de neuf mois d'un traitement antirétroviral) devraient-ils tous bénéficier de ce traitement, soit, selon les estimations, 18 000 patients en France. On s'est donc aujourd'hui éloigné de l'optique « compassionnelle » de la fin de l'année dernière au moment de la saisine du CCNE.

• **Selon le laboratoire Abbott-France,** des difficultés de production industrielle de cette molécule, inhérentes à la complexité de sa structure chimique et de son nouveau conditionnement sous forme de gélules, font qu'il est impossible de disposer dans l'immédiat des quantités nécessaires au traitement de tous les patients qui pourraient en bénéficier au vu des résultats des essais cliniques. Il espère pallier cette pénurie par une montée en puissance de 1 000 traitements supplémentaires par mois à partir d'avril, mais, pour l'instant, ne peut – ou ne veut – s'engager dans aucune perspective chiffrée. Il paraît certain que la préférence sera donnée au marché américain et que la dimension de ce dernier dépendra largement des toutes prochaines décisions de la FDA concernant les dossiers déposés tant par Abbott que par Merck. Il faut enfin souligner que ne sont pas inclus dans ces chiffres de 1 000 les patients présents dans des études en cours ou à venir (de l'ordre de 600).

Le problème initial des 100 malades à traiter par du ritonavir « sirop » s'est donc élargi au problème de la gestion d'une pénurie (de gélules) qui risque de durer plusieurs mois.

On se souvient que la question précise sur laquelle était interrogé le CCNE était la suivante : en situation de pénurie de traitements, comment les attribuer ? Il convient tout d'abord de rappeler que cette situation n'est pas nouvelle. Les médecins se sont souvent trouvés confrontés à ce difficile problème, parfois de façon encore plus dramatique que dans la situation présente. Il ne s'agit pas de décider, comme pour certaines greffes d'organes, qui sera condamné et qui pourra être sauvé, mais d'établir un ordre de priorité dans la mise à disposition des traitements. Une fois de plus, le sida est exemplaire en ce qu'à son propos surgissent au grand jour et sont publiquement débattues des questions fort anciennes.

• **Un principe éthique indiscutable** est celui de l'égalité d'accès au produit pour tous les patients qui en ont également besoin. Aussi le CCNE a-t-il rejeté d'emblée une suggestion de prendre en compte des critères tels que les responsabilités qu'auraient pu exercer les patients dans la lutte contre la maladie.

Ce principe doit être accompagné de règles opératoires précises, nécessaires tant pour assurer la meilleure transparence à l'égard des malades et de l'opinion en général que pour éviter des dérives toujours possibles. Certaines dérives concernant l'attribution de traitements précédents ont été, à tort ou à raison, dénoncées (en particulier une inégalité géographique) ; seule la transparence peut couper court à toutes les accusations, fondées ou malveillantes.

La première règle est la définition sur des critères scientifiques et médicaux de la population des patients devant bénéficier du traitement. Ces critères, restrictifs au début, pourront être élargis au fur et à mesure que le produit sera plus facilement disponible.

La seconde – infiniment plus difficile – est la définition d'une procédure de choix de priorité des patients ; la méthode qui a été utilisée aux Etats-Unis est celle du tirage au sort au plan national. Le CCNE a tenté d'établir, sans aucun *a priori*, une liste des avantages et des inconvénients éthiques de cette méthode.

Une première remarque est que le tirage au sort dont il s'agit ici n'a rien de commun avec celui tout à fait admis dans les essais thérapeutiques comparatifs. Ces derniers visent en effet à comparer deux traitements dont on ne sait pas *a priori* lequel est le meilleur ; il n'y a donc pas de difficulté éthique à donner l'un plutôt que l'autre à un patient : le tirage au sort est imposé par la nécessité méthodologique d'avoir des groupes comparables. Le patient est informé de ce tirage au sort et son consentement préalable est indispensable.

L'avantage éthique du tirage au sort est qu'il permet seul une égalité indiscutable des chances des malades quand il n'est pas possible de les classer, sur des critères de rationalité, selon un ordre de priorité. Le tirage à la courte paille reflète bien l'idée que le tirage au sort est préférable au favoritisme. Il permet également d'exprimer une protestation face à l'impossible situation dans laquelle la pénurie place les médecins (6).

Les inconvénients éthiques d'un tirage au sort national sont les suivants :

- impression ressentie par les patients qu'ils ne sont que des numéros indiscernables ;
- aveu devant les malades que les médecins ne sont pas capables de trancher (même si c'est la réalité) et renoncent à prendre leurs responsabilités, entraînant une perte de confiance des patients en leurs médecins, avec des conséquences néfastes sur leur état de santé ;
- opposition fortement majoritaire (mais pas unanime) des médecins traitants qui se disent habitués à et capables de choisir, même dans les situations les plus difficiles ;
- difficultés pratiques d'organisation (devant huissier ? en public ? retransmis en direct à la télévision ?).

De façon plus générale, le tirage au sort se heurterait très vraisemblablement à une opposition quasi unanime des médecins, des malades, de la société. Une procédure aussi révolutionnaire pour notre mode de pensée français ne peut se concevoir sans qu'elle ait été précédée d'un large débat mené hors de l'urgence et des passions.

Après avoir pesé l'ensemble de ces arguments, à la question posée au CCNE celui-ci émet les recommandations qui suivent.

I. La procédure recommandée comprendra les étapes suivantes

• Définition précise au plan national, en fonction de critères médicaux et scientifiques, des malades devant bénéficier du produit. Ces critères devront être élargis à mesure que le produit deviendra plus disponible.

• Attribution au plan national à chaque CISIH d'un nombre de traitements proportionnel au nombre de ses malades satisfaisant aux critères précédents. Les malades traités en dehors des CISIH doivent également être pris en compte.

• Responsabilité collégiale des Comités des antiviraux de chaque CISIH de décider d'un ordre de priorité des malades, à partir de tous les critères médicaux, scientifiques et personnels pertinents. Un tirage au sort au plan local pourrait être retenu, mais en ultime possibilité, dans les cas où les éléments rationnels de décision ne suffiraient pas pour parvenir à une décision.

II. Le CCNE insiste sur le fait que les résultats scientifiques obtenus, bien que très prometteurs, ne sont encore que préliminaires et qu'ils ne doivent pas être surestimés : l'efficacité du produit à long et moyen termes et les résistances qu'il est susceptible de développer sont encore inconnues. De nombreuses études scientifiquement menées devront être poursuivies.

Au-delà de la réflexion qu'il a menée sur le problème précis qui lui était soumis, le CCNE souhaite soulever quelques questions.

1. Comment concilier le principe éthique d'égalité des malades avec les inégalités inhérentes aux différences socio-économiques. La préférence donnée aux malades américains sur les malades européens est dénoncée, mais comment apporter une aide aux pays en voie de développement qui participent à certains essais thérapeutiques et

dont les malades, infiniment plus nombreux, ne bénéficient d'aucun traitement ?

2. La France du sida vit depuis un mois (7) au rythme des déclarations – imprécises – ou des silences de multinationales pharmaceutiques. Peut-on imaginer des règles saines et claires de discussions et de négociations entre les firmes pharmaceutiques et les autorités de notre pays ?

3. Les coûts de prise en charge du sida pourraient s'amplifier considérablement (les chiffres avancés pour le traitement annuel d'un malade s'échelonnent entre 60 000 et 300 000 francs). Si le développement de traitements efficaces est porteur d'un très sérieux espoir, comment la société pourra-t-elle en gérer le coût sans qu'en pâtissent les efforts consentis pour d'autres malades et d'autres affections ?

4. L'évolution extrêmement rapide des traitements anti-sida, la rapidité avec laquelle des essais cliniques sont menés et des résultats préliminaires communiqués laissent penser qu'une circonstance analogue va se reproduire. Quelle réflexion – sereine – mener dès à présent pour éviter de nouvelles situations de crise ?

5. Le problème du sida continue d'être abordé de manière souvent irrationnelle. Comment parvenir à une indispensable attitude de raison ? Ces problèmes sont immenses mais ne peuvent plus être évités ; seul un débat à l'échelon de la nation peut permettre de progresser. Le Comité consultatif national d'éthique est prêt à y contribuer activement.

(1) La rédaction du présent rapport est antérieure à l'avis prononcé le 26 février 1996 par cette instance.

(2) Une des fonctions des CISIH est la *« coordination des traitements antirétroviraux avec analyse des dossiers par des cliniciens et des pharmaciens »*.

(3) Le dossier a été déposé le 26 février.

(4) *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333 : 1528-1533.

(5) *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333 : 1534-1539.

(6) Citons pour mémoire un possible intérêt scientifique du tirage au sort : compléter l'évaluation du produit.

(7) Et la France toute entière depuis l'avis rendu par le Conseil national du sida.

Au bout du bout de l'éthique

Trois personnalités du CNS – Alain Sobel, Michèle Perrot et Françoise Héritier Augé – défendent, par défaut, leur proposition de tirage au sort. En contrepoint, se dessine l'ombre d'une responsabilité pseudo-médicale aussi difficile à assumer qu'à partager.

A PARTIR du lundi 26 février, date de l'annonce de l'avis rendu par le CNS, l'« affaire du tirage au sort » a commencé. Un raz-de-marée médiatique, politique et associatif criant au scandale devant une telle évidence d'inhumanité à l'égard des malades qui n'a trouvé de réponse que l'étonnement du Conseil national du sida, qui, selon les mots de son propre président, *« s'attendait simplement à être chaleureusement félicité, en particulier par les associations de lutte contre le sida elles-mêmes »*.

C'est un malentendu, estime-t-on au CNS, considérant que l'objectif visé a été atteint puisque les laboratoires ont immédiatement accepté de distribuer un nombre conséquent de molécules sur le territoire français très rapidement, et que le gouvernement s'est engagé à y mettre les moyens nécessaires.

Néanmoins, Michèle Perrot, historienne et vice-présidente du CNS, regrettait, lors de la conférence du 18 mars, qu'on ait mal compris le sens du tirage au sort, qui est *« différent de celui d'une loterie, puisque c'était, dans ce cas précis tout au moins, simplement un moyen de déterminer un ordre de passage et non de choisir ceux qui seraient soignés, et différent aussi d'un concours, étant donné qu'il n'est pas question d'arbitraire mais d'aléatoire : ce n'est pas le meilleur qui gagne »*, et l'impossible évaluation, faute d'un climat plus serein et d'outils nécessaires, des logiques de communication mises en œuvre.

Mais peut-on réduire l'effet médiatique lié à cette annonce à une mauvaise communication ? Outre des intérêts économiques, très largement reconnus par les uns et les autres et vraisemblablement moteurs de toute une part du déferlement médiatique sur le sujet, le détonateur passionnel semble s'être situé sur un autre terrain : pour la première fois, explique Alain Sobel, président du CNS, *« à l'occasion du congrès de Washington est apparue l'idée qu'une molécule allait véritablement guérir les malades du sida, et non simplement reculer une échéance »*. François Linard, psychiatre à Bichat et Rothschild, souligne que c'est aussi la première fois qu'est apparue constamment dans la presse l'expression *« disparition du virus »*, créant sans doute en partie la « flambée imaginaire » qui a eu lieu, et rendant certainement du même coup d'autant plus insupportable l'idée que, maintenant qu'on n'était plus un mauvais numéro – celui qui a tiré le sida –, on pouvait le redevenir sous le coup du hasard d'un tirage au sort.

« Tout le problème naît d'un choix impossible, explique Françoise Héritier Augé, anthropologue et membre du CNS, *mais un choix que l'on fait quand même. » « A la fin des années trente, dans les ghettos, quand des SS demandaient des otages à la communauté, un certain nombre de gens se portaient volontaires. Et il a aussi existé des comités internes qui faisaient ce choix quand il n'était pas spontané. Mais le cas le plus exemplaire reste celui du choix de Sophie, où il est demandé à une mère de choisir entre ses deux enfants celui qui survivra, donc celui qui mourra. Ces choix paraissent à quiconque impossibles, et pourtant ils sont faits. »*

« En défendant l'idée du tirage au sort, nous voulions de fait éviter que ne se fasse ce type de choix, parce qu'il a toujours des conséquences graves », continue le professeur Sobel. Cela pose bien sûr la question de la reponsabilité thérapeutique. Françoise Héritier-Augé de souligner : *« Quand il y a pénurie, même provisoire, la responsabilité est d'habitude laissée tout entière au médecin, sauf exception. On argue dans ce cas de la possibilité d'user exclusivement de critères médicaux. Mais tout le monde sait qu'à un certain stade de pénurie, ce choix repose sur d'autres critères, d'ordres idéologique, financier, statutaire, social… ou même irrationnel. »* Par ailleurs, continue Alain Sobel, *« une des conséquences graves peut être celle de la culpabilisation du médecin, culpabilité susceptible d'engendrer l'incapacité pour celui-ci de regarder son patient – celui qui n'est pas choisi – en face, et donc de continuer à le suivre. Concernant l'hémodialyse, à la fin des années soixante par exemple, alors que l'on*

« Tout le problème naît d'un choix impossible, mais un choix que l'on fait quand même. » [Françoise Héritier Augé]

TIRAGE AU SORT

Les critères de choix en situation de pénurie

UN ENTRETIEN AVEC ANNE FAGOT-LARGEAULT*

Comment interprétez-vous les avis du CNS et du CCNE et les échos qu'ils ont eus ?

Je pense qu'il y avait dans leur raisonnement non seulement le souci de limiter l'arbitraire médical, mais aussi celui de marquer publiquement que la situation d'aumône créée par un laboratoire était très détestable. La question posée appelait une provocation en réponse.

A propos du tirage au sort, on a entendu beaucoup de bêtises par voie de presse juste après l'avis du CNS, en particulier de la part de certains hommes politiques. Crier au scandale devant le tirage au sort comme mode de sélection était démagogique. Le problème était mal posé.

Dans quelles circonstances et selon quel mode le tirage au sort a-t-il déjà été utilisé dans l'histoire de la médecine pour l'attribution de traitements ?

Il y a beaucoup d'exemples de nouvelles thérapeutiques qui ont été démarrées en situation de pénurie. Ce fut le cas de la streptomycine pour le traitement de la méningite tuberculeuse dans les années 50. Et c'est cette pénurie qui avait justifié officiellement en Grande-Bretagne un essai contrôlé randomisé, privant certains patients du traitement : on en profitait, si l'on peut dire, pour faire des essais randomisés susceptibles d'apporter rapidement la preuve que c'était une thérapeutique efficace. Ce n'était pas sans inconvénient : la streptomycine rendait sourd, mais il valait mieux être sourd que mort…

La pénurie – dans ce cas précis – a permis aux médecins de s'autoriser à tirer au sort : c'était au début des essais contrôlés randomisés, les médecins éprouvaient beaucoup de culpabilité à tirer au sort leurs patients ; cependant, ils ont considéré que c'était la moins injuste des répartitions. Mais c'était dans le cadre d'une recherche. Alors que le cas des antiprotéases dans le sida est plutôt comparable aux situations extrêmes (catastrophe, par exemple), où l'on se voit contraint à une procédure de tri des urgences. On s'occupe d'abord des cas les plus urgents, à moins qu'ils soient dans un état tellement désespéré que ce soit du temps perdu : c'est la logique de la médecine de guerre. Mais les cas de pénurie « naturelle » sont fréquents en médecine, et même quotidiens. Le cas ordinaire est celui où il y a un seul défibrillateur dans le service de réanimation et deux arrêts cardiaques en même temps. Quel patient choisir ?

Un autre cas exemplaire est celui des greffes quand il n'y a pas assez d'organes pour le nombre de personnes en liste d'attente. La sélection se fait selon des critères différents selon les périodes historiques et selon les pays. Historiquement, le meilleur exemple qu'on ait, c'est le comité qui a fonctionné à Seattle (Etats-Unis) dans les années 60 à la période héroïque des greffes de reins. La greffe signifiait la vie plutôt que la mort, or il n'y avait pas assez d'organes à greffer, et les médecins de Seattle n'ont pas voulu prendre la responsabilité de sélectionner eux-mêmes les bénéficiaires parmi toutes les personnes mises en attente sur des critères scientifiques. Ils avaient souhaité la formation d'un comité qui a progressivement établi un certain nombre de critères, et les a publiés ; ce comité avait été baptisé par plaisanterie le God Committee, parce qu'il désignait celui qui allait avoir la chance de vivre. Il n'était pas composé d'une majorité de médecins ; cela pourrait se comparer à nos comités de protection des personnes avec des travailleurs sociaux, des personnes qui s'intéressent à la vie publique, des sociologues, philosophes, psychologues…

Ce comité n'a jamais procédé à des tirages au sort, mais, au-delà des critères proprement médicaux – les cas les plus graves et les plus urgents –, il a dit qu'il prenait en compte un certain nombre de critères psychosociaux pour que la greffe ait le maximum de chances de prendre et qu'elle soit au maximum utile : on faisait passer un jeune père de deux enfants avant un célibataire, ou quelqu'un qui avait une haute qualification avant un autre qui était moins utile à la société ; bref, des critères d'utilité humaine et collective. On a discuté ces critères en disant par exemple que c'était une discrimination systématique contre les personnes âgées. Mais c'était une situation de pénurie et un des objectifs était de donner à la greffe l'espérance de vie la plus longue possible.

En France, les médecins apparaissent comme plutôt réticents à l'idée du critère social comme élément de sélection…

Au contraire de ce qu'il semble, les médecins ne jugent pas sur des critères exclusivement médicaux. Ils incluent implicitement dans ce qu'ils nomment critère « *médical* » des éléments de jugement concernant l'environnement familial, etc. Et ils ont tendance à le justifier en disant par exemple que, si un patient a une famille à laquelle il tient, il réagira mieux, dans une situation de grand stress, qu'un autre qui n'a pas de proches pour le soutenir…

Certains, au CCNE, défendaient le raffinement du critère médical comme unique critère, considérant que seul le médecin devait décider. D'autres pensaient au contraire que la part de la décision qui n'est pas strictement médicale doit revenir soit à un comité plus large qu'un comité médical, soit à un tirage au sort. Parce que sinon, laisser le médecin décider de ce qui n'est plus strictement médical lui confère un pouvoir qui n'a aucune raison de lui revenir. Et dans une société démocratique, au fond, pourquoi donner au médecin la responsabilité de juger s'il faut donner une chance à une personne plutôt qu'à une autre ?

Propos recueillis par **A. S.**

* *Médecin (AP-HP), professeur à l'Institut universitaire de France (chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales) et membre du CCNE.*

---

installait progressivement le matériel nécessaire dans les hôpitaux et qu'il était encore en quantité très insuffisante, les malades qui n'y avaient pas accès étaient condamnés à mourir dans les trois semaines. C'étaient la plupart du temps les internes qui prenaient le relais du médecin traitant pour les accompagner jusqu'à la fin. »

Anne-Marie Moulin, philosophe et médecin tropicaliste, remarque en outre que *« dans la tradition française, les médecins refusent d'admettre d'autres critères que ceux strictement scientifiques. L'ironie de ce type de volonté, c'est que cela devient un véritable tirage au sort biologique ! »*

Il s'avère ainsi qu'en situation de pénurie se posent de manière explicite ou implicite non seulement la question des critères de choix, mais aussi celle de savoir qui peut en être juge. *« Si personne n'est responsable, on devient victime du sort. Le bout du bout de l'éthique, c'est d'assumer ce qu'on ne peut faire qu'imparfaitement. Seule une responsabilité prise permet de rétablir une pensée, de donner du sens »*, relève le docteur Françoise Linard. Reste à savoir si, comme le prétendent Michel Ogrizek et Jean-Michel Guillery (1), ce débat public a permis *« l'établissement d'un choix moral partagé »*, révélant la *« capacité actuelle et nouvelle de la société civile – par le biais des associations en particulier – à s'organiser en contre-pouvoir efficace, ce qui constitue incontestablement un progrès »*. Car, entre partage et dissolution des responsabilités, dissolution et confusion, confusion et manipulation, il n'y a qu'un pas…

Anne Souyris

(1) Co-auteurs de « La communication médicale », *Que sais-je* n° 3094, PUF, 1996.

FRANCE

Incidence de l'infection et mortalité liée au sida

Un rapport de l'Ined détaille les chiffres de la mortalité liée au sida en France. Au passage, il compile d'autres données épidémiologiques et avance de nouvelles estimations sur la prévalence et l'incidence de l'infection.

En France, s'il est relativement facile d'estimer le nombre de cas de sida (40 500 au 31 décembre 1994), la détermination du nombre de séropositifs est plus délicate et variable selon les méthodes utilisées : 70 à 100 000 d'après une extrapolation de l'enquête Prévagest (femmes enceintes), 110 000 en 1993 par rétrocalcul d'après l'Ecole des Mines et la direction des Hôpitaux, 127 000 au 31 décembre 1993 selon le Centre européen de surveillance du sida.

Le rapport de l'INED (1) formule des hypothèses qui l'amènent à estimer que, en 1994, 100 000 personnes avaient été contaminées en France depuis le début de l'épidémie, 70 000 étant toujours vivantes au 31 décembre 1994, et que 2 000 à 4 000 nouvelles contaminations se produisent par an. Selon l'INED, la statistique des décès liés au sida établie par l'Inserm, bien que plus proche de la réalité que celle du Réseau national de santé publique, sous-estimerait la mortalité de quelque 10 %. L'estimation à 5 000 décès pour 1994 serait ainsi un peu en dessous de la réalité. Pour l'avenir, un plafonnement (en 1996 pour les hommes et en 1998 pour les femmes) du nombre de décès annuels aux alentours de 6 000 personnes au total est attendu en 1997.

Globalement, le sida est responsable de 1 % des décès depuis 1992 avec des différences notables selon l'âge, la génération, l'état matrimonial et la catégorie socioprofessionnelle. Si, en 1994, l'âge moyen de décès dans la population générale est de 74 ans, il est de 39 ans pour les personnes décédées du sida, réduisant l'espérance de vie de 0,34 an pour les hommes et de 0,09 an pour les femmes. Les tranches d'âge touchées diffèrent légèrement selon le sexe : 25-55 ans chez les hommes et 25-44 ans chez les femmes, et ce sont surtout les célibataires qui paient le plus lourd tribut puisque leur taux de décès est augmenté de 30 % alors que cet accroissement n'est que de 4,5 % chez les non-célibataires. La génération la plus touchée est celle née entre 1950 et 1960.

Entre 1989 et 1991, chez les 25-49 ans, le sida a majoré les décès masculins de 50 % dans les professions de l'information et du spectacle, de 34 % dans celles des services directs, de 23 % chez les employés de commerce, de 21 % chez les professeurs, professionnels scientifiques et professions intermédiaires administratives ou commerciales, et chez les étudiants. A l'opposé, les *«groupes adhérant à des valeurs traditionnelles»* (policiers, militaires, agriculteurs, ouvriers) sont très peu touchés.

La mortalité générale et la mortalité par sida sont sans lien pour les catégories socioprofessionnelles masculines. Par contre, elles sont plutôt corrélées chez les femmes, témoin d'une diffusion différentielle du sida par voies hétérosexuelle et toxicomaniaque, au détriment des couches les moins favorisées. Au total, du début de l'épidémie jusqu'à la fin de 1994, l'estimation du nombre de personnes décédées atteintes par l'infection par le VIH est de 26 000, dont 4 400 femmes. Les motifs des décès sont analysés à partir de deux listes de déclaration : la première (qui constitue une donnée originale révélée par le rapport) est celle des décès de personnes infectées non causés directement par des pathologies liées au sida et où celui-ci apparaît donc comme une cause associée (767 décès) ; la deuxième, qui rassemble évidemment plus de 90 % des cas, est celle des décès ayant pour cause principale le sida.

Même si le classement des motifs dans le premier groupe souligne le rôle des maladies hépatiques et des suicides (sous-estimés d'après l'INED), les pathologies infectieuses restent très largement prépondérantes dans les causes de décès directes. Toutefois, les conclusions exactes restent difficiles à tirer puisqu'un grand nombre de causes restent inconnues ou indéterminées, ce qui souligne, comme le fait l'INED à plusieurs reprises dans ce rapport, l'insuffisance de nos connaissances.

Isabelle Fournier

(1) « Le sida en France et en Europe : conséquences démographiques », rapport de l'Institut national d'études démographiques, 15 juin 1995, sous la direction d'Alfred Nizard. INED, 27 rue du Commandeur, 75675 Paris Cedex 14. Tél. : 42 18 20 00. Fax : 42 18 21 99

Incertitudes sur les nouvelles contaminations et malentendus sur les suicides

[Parmi les données présentées par l'INED, certaines sont « objectives » ou déjà connues et d'autres méritent à tout le moins d'être discutées et mises en perspective. Ainsi, le mode de calcul (compliqué…) aboutissant à l'estimation du nombre de nouvelles contaminations en 1994 (2 à 4 000) repose sur une série d'hypothèses dont la plus fragile est le pourcentage de 3 à 5 % de séropositifs infectés depuis moins d'un an. D'après le rapport, cette estimation serait inférieure de moitié à celle du Centre européen pour la surveillance du sida (CESS). Effectivement, les données les plus couramment admises tablent plutôt sur une fourchette de 5 à 10 000 nouvelles contaminations par an. Néanmoins, Jean-Baptiste Brunet, responsable du CESS, réaffirme les incertitudes en la matière : « Nous sommes bien incapables de dire combien il y a eu de nouvelles contaminations en 1994. » D'autre part, le même Jean-Baptiste Brunet souligne que « faire des extrapolations sur la mortalité causée par le sida dans les années à venir paraît très difficile ; cela revient en particulier à faire l'impasse sur l'effet des trithérapies ».

Enfin, faute d'une présentation claire et facilement compréhensible, les données du rapport sur le suicide ont donné lieu à de graves contresens. Ainsi, contrairement à ce qu'ont cru comprendre et pouvoir titrer certains médias, le suicide n'est absolument pas la deuxième cause de mortalité chez les malades du sida. Cette donnée se rapporte uniquement aux 767 décès (dont 98 suicides) intervenus en 1983 et 1991 pour lesquels le sida apparaît comme une « cause associée » (c'est-à-dire que la mention « sida » ou « infection par le VIH » figure sur le certificat de décès, sans en être la cause principale). D'après les statistiques de l'Inserm, sur les 5 120 certificats de décès établis en 1994 sur lesquels le sida est mentionné comme cause principale ou associée, on relève 40 suicides, soit moins de 1 %.

Même s'il est probable que ce chiffre sous-estime une partie de la réalité, il est un point de départ dans l'observation délicate de ce phénomène, sur lequel nous reviendrons dans le détail prochainement dans ces colonnes. ***LdV]***

CONFÉRENCE DE WASHINGTON

Les cibles de la recherche

PAR LE Pr ROGER GUEDJ*

A l'instar de la recherche clinique, la recherche fondamentale est très active sur le plan thérapeutique. Identification de nouvelles cibles moléculaires et potentialisation du métabolisme des molécules disponibles, notamment dans le cadre d'associations, constituent les deux grandes orientations actuelles. Le Pr Roger Guedj fait le point des données présentées dans ce domaine à la conférence de Washington. Fondamentaliste, il critique le discours dominant actuel en faveur de la multiplication d'essais cliniques.

LA PLUPART des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH sont à l'heure actuelle directement orientés contre deux enzymes, la transcriptase inverse, qui transcrit l'ARN génomique en un double brin d'ADN (AZT, ddI, d4T, ddC, 3TC...), et la protéase, qui participe à la maturation des protéines de structure (matrice, capside, nucléocapside) aussi bien que des protéines enzymatiques (transcriptase inverse, intégrase, protéase).

Ce troisième congrès de Washington a mis l'accent sur l'importance de deux antiprotéases : l'indinavir (Merck) et le ritonavir (Abbott) et, à un moindre degré, sur le saquinavir (Roche), pour lequel se posent de sérieux problèmes de pharmacologie. Il a aussi montré l'intérêt de l'utilisation d'associations triples (indinavir, AZT, 3TC par exemple) visant simultanément deux cibles différentes, la protéase et la transcriptase inverse. Consécration à un instant *t* n'est cependant pas systématiquement synonyme d'efficacité dans le temps ; cela implique de rester prudents et vigilants, sans pour autant bouder cette sérieuse avancée.

Dans cette optique de ciblage simultané de différents éléments du virion, la nucléocapside NCp7, mais aussi à plus long terme l'intégrase (troisième enzyme virale), les protéines de régulation TAT, REV, NEF, VIF, sont autant de potentialités qui élargiront probablement l'éventail des antiviraux anti-VIH. Il en est de même, ce qui peut paraître paradoxal, pour des éléments cellulaires qui interviennent dans la réplication virale, à savoir des inhibiteurs ou activateurs d'enzymes cellulaires (ribonucléotidase réductase, thymidylate synthase, thymidine kinase...), ou des inhibiteurs des protéines cellulaires comme la cyclophiline.

* *Le Pr Roger Guedj dirige le laboratoire de chimie bio-organique de la Faculté des sciences à l'université de Nice.*

Les inhibiteurs de la nucléocapside NCp7

Concernant la NCp7, nombre de congressistes ont semblé surpris de découvrir cette nouvelle cible, une petite protéine basique, dénommée protéine à doigt de zinc (Zn), qui, à n'en pas douter, sera dans un proche avenir une cible pouvant déboucher probablement sur des applications thérapeutiques. Pourtant, les études fondamentales sont très avancées, avec, en France, les groupes de J.-L. Darlix, B.-P. Roques, B. Ehresmann (1). Les travaux entrepris sur la nucléocapside VIH-1 sont pour l'essentiel effectués dans le cadre d'une action coordonnée de l'ANRS. A l'étranger, on peut notamment citer le groupe de L. O. Arthur et W. Rice (2), du NCI-FCRDC, SAIC Frederick, aux Etats-Unis, qui ont présenté une partie de leurs travaux à ce congrès.

Pourquoi un tel intérêt ? Rappelons que le noyau du VIH-1 renferme la nucléocapside (élément le plus stable du virus) constituée de l'ARN génomique diploïde, sur lequel est fixée la NCp7 ; on y trouve aussi l'intégrase, la protéase, la transcriptase inverse ainsi que l'ARNt, qui sert d'amorce à la réplication du VIH.

La mise au point d'inhibiteurs de la NCp7 implique au préalable non seulement sa synthèse chimique, mais aussi une bonne connaissance de la structure tridimensionnelle de cette protéine, et des multiples fonctions qu'elle remplit tant au niveau de l'expression virale qu'à celui de la formation ou de la réplication du virus.

De taille modeste (72 acides aminés), elle a pu être, ainsi que ses mutants, synthétisée chimiquement et analysée par résonance magnétique nucléaire. Sa structure, bien définie, laisse apparaître deux pseudo-cercles à l'intérieur desquels se trouve, pour chacun d'eux, un atome de Zn (d'où l'expression « doigt de Zn » ; il faut imaginer un long ruban avec deux protubérances renfermant chacune un atome de Zn). L'atome de Zn est lié dans une structure tétraédrique stable à quatre acides aminés, trois cystéines et une histidine (CCHC). Sa structure ainsi définie, il restait à préciser sa ou ses fonctions : malgré de larges zones d'ombre, un consensus semble se dégager sur la plurifonctionnalité de la NCp7, et sur le fait que celle-ci est un élément essentiel de la structure du virus.

La NCp7 sélectionne et dimérise le génome viral (deux brins d'ARN liés), et l'on sait à présent que la dimérisation est essentielle à la réplication. La NCp7 encapside le génome ARN dimère et conduit la rétrotranscription. Encapsidation, amorce de la réplication et rétrotranscription sont autant de fonctions majeures dans lesquelles intervient la protéine NCp7 qui, de plus, protège le génome de l'action des nucléases extracellulaires et intracellulaires. On comprend dès lors pourquoi toutes ces propriétés la désignent, au même titre que la transcriptase inverse ou la protéase, comme une cible de choix pour inhiber la réplication virale. Dans une stratégie d'associations médicamenteuses, on peut imaginer des inhibiteurs à la fois de la transcriptase inverse et de la NCp7 (bien sûr aussi de la protéase), puisque l'une et l'autre guident la rétrotranscription. Synthèse et purification de la NCp7, structure, propriétés, fonctions, on retrouve là une démarche classique, très voisine de celle utilisée pour mettre au point des antiprotéases dont on mesure actuellement la portée.

Le groupe de L. O. Arthur et W. Rice a présenté ses travaux et a montré qu'une altération du doigt de Zn, par exemple en remplaçant le motif CCHC lié au Zn, par CCCC et CCHH, rendait les virions non infectieux. Ce motif CCHC et cette

apparente immutabilité des doigts de Zn font de cette structure une cible de produits anti-VIH. On peut ajouter que d'autres rétrovirus, comme par exemple les virus Murin MuLV et Simien SIV, sont de bons modèles d'étude pour analyser l'impact des activités antivirales de produits liés à la NCp7. Après avoir mis au point un test anti-NCp7, les chercheurs de ce groupe ont présenté de très nombreux inhibiteurs reposant tous sur le même concept de séquestration de l'atome de Zn, en particulier par des produits soufrés, rendant ainsi la NCp7 inopérante. Les résultats *in vitro* sont intéressants avec une bonne constance d'inhibition, un indice de sélectivité acceptable ; mais reste à mes yeux une difficulté majeure : comment ces inhibiteurs se comporteront-ils *in vivo* dans la mesure où les protéines à doigt de Zn sont répandues dans les cellules ? Est-ce un handicap insurmontable ? Probablement pas, car, après tout, l'existence de protéases cellulaires n'a pas empêché la mise au point d'antiprotéases virales, de même que la présence des polymérases cellulaires n'a pas exclu les inhibiteurs de cette polymérase virale qu'est la transcriptase inverse. Mais, là aussi, comme d'habitude, il faudra « jouer » sur les différences d'affinités, la séquestration des atomes de Zn dans le cas de la NCp7 étant une approche parmi d'autres.

Action sur les enzymes cellulaires

Je ne sais pas si la combinaison hydroxyurée + ddI deviendra un traitement efficace. Mais le concept, approfondi et développé, qui sous-tend cette association a le mérite de s'appuyer sur des études très fines du métabolisme des nucléosides. Celui-ci a été analysé avec beaucoup d'efficacité en France par le groupe de M. Fontecave (3) (université Joseph-Fournier, Grenoble) dans le cadre d'une action concertée de l'ANRS, et à l'étranger par celui, notamment, de W.Y. Gao (4) au NIH à Bethesda, aux Etats-Unis. De quoi s'agit-il ? Pour répondre à cette question, il est primordial de bien comprendre le rôle fondamental des étapes de phosphorylation des nucléosides modifiés utilisés en thérapie, rendant compte, en grande partie, de l'efficacité et de la sélectivité de ces composés (5). Tous les nucléosides modifiés connus sous le terme de 2',3'-didéoxynucléosides (ddNs), que ce soit l'AZT, la ddI, la ddC, le d4T, le 3TC... sont inactifs en tant que tels. Ce sont des bioprécurseurs qui doivent être préalablement triphosphorylés par des enzymes cellulaires ; ces métabolites triphosphorylés agissent alors sur la transcriptase inverse en jouant le rôle de substrats inhibiteurs mais aussi de terminateurs de chaîne, par arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN virale naissante, du fait de l'absence sur l'ose de groupement OH en position 3'. Cette triphosphorylation s'effectue en trois étapes successives et, dans la plupart des cas, la première (pour l'AZT, c'est la seconde) est l'étape limitante, c'est-à-dire que c'est elle qui conditionne la vitesse d'obtention du métabolite actif. Ces réactions de phosphorylation dépendent de la nature de l'analogue nucléosidique utilisé, du type de cellules infectées (quiescentes ou non), du cycle cellulaire et de la durée du traitement (induction des phénomènes de résistance). Par ailleurs, les enzymes cellulaires qui interviennent sont souvent de natures différentes, thymidine kinase pour l'AZT et le d4T, nucléotidase pour la ddI, déoxycytidine kinase pour la ddC, par exemple, en ce qui concerne la première phosphorylation. Ainsi, l'efficacité d'un nucléoside dépend non seulement de son aptitude à être facilement phosphorylé dans la cellule, mais aussi du pouvoir inhibiteur de son métabolite triphosphate vis-à-vis de la transcriptase inverse ; la sélectivité d'action de ce même nucléoside dépend, elle, de l'affinité de son triphosphate vis-à-vis de la transcriptase inverse, laquelle doit être nécessairement plus grande que pour les polymérases cellulaires. En résumé, le nucléoside est un bioprécurseur de l'entité active qu'est le triphosphate. Par ailleurs, l'utilisation directe des métabolites phosphorylés est impossible (sauf dans le cas d'utilisation de liposomes, qui constitue une approche très aléatoire), car ces derniers, du fait de leurs charges négatives, ne pénètrent pas dans les cellules. De plus, ils sont catabolisés en nucléosides par différentes enzymes cellulaires.

Je ne sais pas si la combinaison hydroxyurée + ddI deviendra un traitement efficace. Mais le concept, approfondi et développé, qui sous-tend cette association a le mérite de s'appuyer sur des études très fines du métabolisme des nucléosides.

Pour bien comprendre l'importance de la phosphorylation en tant qu'élément essentiel à prendre en compte pour juger de l'efficacité de telles ou telles drogues nucléosidiques, surtout lorsqu'elles sont utilisées en associations, on citera deux exemples :

- La ddUTP (la didéoxyuridine triphosphate synthétisée) est un excellent inhibiteur de la transcriptase inverse dans un test enzymatique, mais la ddU ne possède aucune activité anti-VIH dans un test cellulaire. La raison en est simple : mauvais substrat des kinases cellulaires, la ddU n'est pas transformée en ddUTP, qui est l'espèce active.
- L'acyclovir utilisé dans le traitement de l'herpès est un nucléoside acyclique et ses remarquables propriétés, surtout en ce qui concerne la sélectivité, le font être considéré comme une molécule modèle, à l'origine de la plupart des études sur les nucléosides. Pourquoi une telle performance ? L'une des raisons majeures est que, contrairement au VIH, qui ne possède aucune enzyme pouvant jouer un rôle quelconque dans la phosphorylation, c'est-à-dire dans la fabrication du composé actif, le virus de l'herpès dispose d'une thymidine kinase virale qui catalyse la première étape de phosphorylation trois millions de fois plus vite que la thymidine kinase cellulaire. Ainsi, la première phosphorylation se produit préférentiellement dans les cellules infectées qui, de ce fait, sont prioritairement ciblées. Il s'agit d'une situation exceptionnelle où le virus lui-même participe à l'élaboration de la drogue chargée d'inhiber sa propre réplication.

Que déduire de ces quelques brefs rappels ?

1. Malgré un mécanisme d'inhibition commun et des similitudes au niveau structural, les ddNs (AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC) représentent une famille de dérivés très diversifiés, dont chacun possède ses propres caractéristiques et sa propre individualité.

Ainsi, l'échappement observé, par exemple en monothérapie, ne serait pas seulement lié au phénomène de résistance virale, mais aussi au comportement déficient de ces enzymes cellulaires.

2. Dans un traitement au long cours par des nucléosides, on peut concevoir que les kinases cellulaires – dont on cerne mieux le rôle essentiel dans l'activation des molécules – puissent devenir progressivement déficientes car longtemps soumises à la pression des drogues et ne plus remplir leur fonction au niveau de la phosphorylation. Ainsi, l'échappement observé, par exemple en monothérapie, ne serait pas seulement lié au phénomène de résistance virale, mais aussi au comportement déficient de ces enzymes cellulaires. Dans une étude présentée au Congrès international de Glasgow (1994), M. Barry et D. Back (6) ont montré que le taux d'AZT monophosphate chez des patients infectés par le VIH à un stade avancé de la maladie (nombre de CD4 $< 100/mm^3$) était beaucoup plus élevé que chez des volontaires sains, les deux groupes étant traités par l'AZT. Ils ont ainsi pu noter une accumulation d'AZT monophosphate toxique chez des patients sévèrement immunodéprimés, rendant probablement inutile, voire dangereux dans ce cas précis, le traitement par l'AZT. De même, G. Antonelli (7), en com-

CONFÉRENCE DE WASHINGTON

parant deux groupes de séropositifs (patients traités à l'AZT *vs* patients non traités), a montré, dans un récent papier, qu'un traitement prolongé à l'AZT (supérieur à six mois) réduisait considérablement l'activité de la thymidine kinase, induisant ainsi une atténuation de la phosphorylation. Il s'agit, selon l'auteur, d'un mécanisme de résistance cellulaire acquise qui s'ajoute à celui lié aux mutations virales.

Se pose, nous le voyons, d'une manière cruciale le problème de la mise au point d'un dosage de routine des nucléosides triphosphorylés *in vivo* pour contrôler l'efficacité de la phosphorylation chez les patients au cours du temps, problème difficile sur lequel se penche notre laboratoire (8) dans le cadre d'une action coordonnée de l'ANRS.

Peut-être faudrait-il rappeler cette règle élémentaire en chimiothérapie que 1 + 1 n'est pas toujours égal à 2 et qu'en fait une association est un nouveau médicament qui, comme pour tout nouveau traitement, implique des essais préalables in vitro et chez l'animal.

Dans le même ordre d'idées, j'ai été frappé de constater à la conférence de Washington que, pour la première fois chez des patients à un stade avancé de la maladie, l'adjonction d'une molécule non nucléosidique, le ritonavir, pouvait avoir un effet bénéfique, à la fois sur la survie et le délai de progression vers le sida. De plus, ce composé entraîne une élévation significative des CD4 et des CD8, et une baisse de la charge virale plasmatique. Or, le ritonavir est une antiprotéase qui n'a nul besoin de phosphorylation ou d'enzymes cellulaires pour fonctionner, ceci pouvant expliquer cela.

3. Le choix des combinaisons et des molécules au cours de l'évolution de la maladie se pose d'une manière tout aussi cruciale. Dans la mise au point des protocoles d'évaluation des associations, il est impératif de prendre en compte l'importance de la phosphorylation. Car dans une association de nucléosides où l'on a vu qu'intervient toute une « combinatoire » d'enzymes selon des processus complexes, rien ne prouve que les différentes phosphorylations des molécules soient toujours additives ou synergiques ; elles peuvent être aussi antagonistes. A titre d'exemple, notons que dans une étude *in vitro*, H. T. Ho et N. J. M. Hitchcock (9) ont pu montrer que, dans le cas de l'association AZT + d4T, l'AZT inhibait la formation de dérivé triphosphorylé du d4T. S'il en est ainsi, cette association doit être proscrite en clinique. Peut-être faudrait-il rappeler cette règle élémentaire en chimiothérapie que 1 + 1 n'est pas toujours égal à 2 et qu'en fait une association est un nouveau médicament qui, comme pour tout nouveau traitement, implique des essais préalables *in vitro* et chez l'animal. Sous prétexte que les différentes molécules ont reçu, dans le meilleur des cas, une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis ou en France, et en s'abritant derrière le caractère d'urgence, on s'affranchit allégrement de ces contraintes scientifiques, certes pesantes, mais indispensables, et l'on multiplie les essais cliniques y compris en monothérapie. C'est du moins l'impression que laissaient de très nombreux essais cliniques présentés à ce congrès : essayons, essayons, on finira bien par gagner. Mais à quel prix ? L'histoire ne retiendra hélas que la victoire et oubliera les victimes devenues, pour un court instant, objets d'études. L'échec d'un essai thérapeutique est malheureusement dans l'ordre des choses, il s'inscrit dans toute démarche scientifique sous réserve que des études sérieuses préalables *in vitro* et chez l'animal sous-tendent cet essai. Ainsi, dans le choix multiple des combinaisons, l'activité antivirale, l'absence de toxicité commune, les résistances discordantes, la pharmacologie et pharmacocinétique, la synergie des différentes phosphorylations, sont autant de paramètres à prendre en compte pour évaluer *in vitro* ou chez l'animal telle ou telle combinaison ; en ce qui concerne l'animal, un exemple à suivre est la présentation par A. Watson d'un essai sur le macaque infecté par le VIH-2, qui est apparu comme un bon modèle animal pour tester le d4T.

4. Enfin, ces quelques rappels sur le métabolisme des nucléosides conduisent tout naturellement à poser la question de savoir s'il est possible d'améliorer les performances des molécules déjà existantes ou à venir en tentant de favoriser le mécanisme de phosphorylation, c'est-à-dire en essayant d'augmenter la concentration du métabolite actif triphosphorylé. Cette stratégie s'inscrit dans celle que j'avais définie dans ce même journal dès 1992 : *« Mieux connaître les mécanismes d'action ainsi que les métabolismes intracellulaires des molécules déjà utilisées en clinique, pour mieux les cerner et tenter de les domestiquer, est une nécessité impérieuse. »* (10)

Nous savons maintenant clairement, du moins *in vitro* (mais aussi dans certains cas *in vivo*) que ceci est possible grâce à deux approches méthodologiques. Ces dernières, publiées dans des revues internationales, largement débattues depuis deux ou trois ans dans des congrès « plus pointus », et présentées de nouveau à celui de Washington, peuvent être brièvement schématisées :

La première stratégie, développée par le groupe d'Imbach en France (11), toujours dans le cadre de travaux réalisés avec le soutien de l'ANRS, et d'autres à l'étranger, dont celui de Schinazi aux Etats-Unis, permet de délivrer intracellulairement un métabolite nucléosidique monophosphate. Les charges négatives du phosphate sont masquées pour permettre le franchissement de la membrane cellulaire par un groupement bioréversible et labile, susceptible d'être sélectivement éliminé par des enzymes intracellulaires. Ces pronucléotides permettent donc de faire l'économie de la première étape de phosphorylation, souvent limitante. En s'affranchissant ainsi de la première kinase, Imbach et coll. ont pu montrer que les pronucléotides correspondant à l'AZT, au d4T, au ddA... sont les inhibiteurs *in vitro* les plus puissants décrits à ce jour de la réplication du VIH dans les monocytes/macrophages, dont il est connu que ce sont des réservoirs à virus. On peut tout aussi bien imaginer des pronucléotides comportant un vecteur capable de franchir la barrière hémato-encéphalique ; des tentatives ont été présentées dans ce sens à Washington.

La deuxième approche concerne l'association ddI + hydroxyurée, mais aussi d'autres associations telles que hydroxyurée + AZT, hydroxyurée + ddC, FudR ou 5Fu + d4T ou AZT, qui ont été présentées par W. Y. Gao, du NIH (Bethesda, Etats-Unis). Elles reposent toutes sur le même concept, celui de l'exaltation de la concentration du dérivé triphosphorylé actif grâce à l'inhibition ou à l'activation d'enzymes cellulaires impliquées dans le métabolisme des nucléosides et des nucléotides. Sans entrer dans le détail de ces mécanismes complexes et dont la plupart ont été élucidés, notons, à titre d'exemple, que dans le cas de l'association hydroxyurée + ddI, l'hydroxyurée, qui possède déjà une activité antivirale, maintient le virus dans un état de réplication faible en inhibant la ribonucléotidase réductase, et que la ddI, par son métabolite actif, le ddATP, inhibe la transcriptase inverse. Il y a synergie, avec une efficacité augmentée, sans accroissement théorique de la toxicité. En revanche, dans le cas de l'AZT et de la ddC, c'est l'augmentation des activités kinases intracellulaires induites par le traitement à l'hydroxyurée qui favorise leur phosphorylation, expliquant ainsi la plus grande efficacité anti-VIH. Autre exemple présenté par W. Y. Gao : l'adjonction d'un inhibiteur (5Fu ou FudR) de la thymidylate synthase, autre enzyme cellulaire, augmente par un facteur 6 et 8 respectivement le pouvoir d'inhibition (à 50 %) de l'AZT et du d4T. Il s'agit là de résultats très importants et difficiles à vulgariser. Certes, ils n'ont pas le caractère spectaculaire ni par trop médiatique des triples combinaisons, avec lesquelles ils ne sont pas en contradiction. Mais, à n'en pas douter, ils vont enrichir l'arsenal thérapeutique orienté contre le VIH.

Les inhibiteurs des protéines de régulation et protéines cellulaires

La conférence de Washington a consacré beaucoup de place aux protéines virales de régulation, en particulier VIF et REV, autant de cibles potentielles nouvelles à ne pas éluder mais qui restent très éloignées d'applications thérapeutiques à court et moyen termes.

L'antagonisme entre deux mondes qui, bien qu'animés du même désir de vaincre le sida, n'ont hélas aucune chance à l'heure actuelle de se rencontrer tant les démarches sont opposées : celui des fondamentalistes qui essaient de comprendre pour avancer, et celui des cliniciens qui avancent pour comprendre.

Sans vouloir être exhaustif, terminons avec la cyclophiline, protéine cellulaire considérée par Gottinger comme une cible moléculaire anti-VIH.

Il peut paraître paradoxal de présenter une protéine cellulaire comme une cible pour des agents anti-VIH alors qu'elle n'est pas un élément du virus. L'idée sous-jacente, peut-être discutable, est que l'utilisation d'antiviraux orientés contre des éléments du virus se heurte à l'instabilité génétique du virus, ce qui conduit à une rapide émergence de variants résistants. Il serait possible, selon les auteurs de ce type de démarche, de contourner cette difficulté en ciblant des protéines cellulaires « génétiquement stables » nécessaires à la réplication virale. La cyclophiline est l'une d'entre elles. Une première observation (12) avait montré que la ciclosporine inhibait la réplication virale *in vitro*, et que cette inhibition n'était pas liée à ses propriétés immunosuppressives, puisque le FK506, autre immunosuppresseur puissant, ne présentait aucune activité antivirale.

Ainsi s'est progressivement élaborée l'idée que la ciclosporine, dont le mécanisme d'action est bien connu et diffère de celui du FK506, agissait sur le virus par l'intermédiaire de la cyclophiline (13). Mais, dans la mesure où la ciclosporine est un puissant agent immunosuppresseur, il est difficile d'imaginer qu'elle puisse être une drogue anti-VIH. Encore que, dans le passé, d'éminents professeurs n'aient pas hésité à l'expérimenter en clinique et à publier des résultats fracassants (sur trois patients !!!) par conférence de presse interposée, en présence d'un ministre censé garantir le sérieux de cette découverte miraculeuse. Triste épisode, triste pratique médicale, l'histoire du sida en est jonchée ; je veux parler aussi de l'imuthiol, expérimenté à grande échelle et dont on savait parfaitement qu'il ne présentait aucune activité antivirale.

Plus sérieux est le fait, semble-t-il bien établi, que la ciclosporine, en se liant à la cyclophiline, inhibe l'interaction HIV GAG-cyclophiline nécessaire à la réplication virale (cette propriété était loin d'être connue à l'époque de l'expérimentation clinique de la ciclosporine). La piste à suivre était donc d'inhiber la cyclophiline, protéine cellulaire indispensable à la réplication virale, en utilisant des molécules dont la structure est voisine de celle de la ciclosporine. Grâce à un travail remarquable sur les études structure-activité, les auteurs ont pu détacher de la ciclosporine les fragments chimiques responsables des propriétés immunosuppressives et mettre ainsi au point des inhibiteurs de la cyclophiline ne présentant aucun caractère immunosuppressif.

En conclusion, ce congrès, s'il a été particulièrement fructueux et riche d'espoir, ne laisse pas de faire apparaître l'antagonisme entre deux mondes qui, bien qu'animés du même désir de vaincre le sida, n'ont hélas aucune chance à l'heure actuelle de se rencontrer, tant les démarches sont opposées : celui des fondamentalistes qui essaient de comprendre pour avancer, et celui des cliniciens qui, vivant au quotidien le drame des patients, avancent pour comprendre. Sans mettre en cause l'intérêt des protocoles cliniques, leur multiplication n'est pas à mes yeux un gage de réussite. Le traitement de l'infection au VIH n'est pas une affaire de recettes. J'ai conscience d'être à contre-courant. Tant pis !

Roger Guedj

Cet article est dédié à ma fille Muriel, transfusée en 1985 et qui nous a quittés en 1993. Muriel a toujours été convaincue que le sida serait vaincu. Je ne doute pas qu'elle ait raison.

NOTES

(1) M. Lapadat-Tapolsky, H. de Rocquigny, D. Van Gent, B. Roques, R. Plasterk et J.-L. Darlix, « Interactions between HIV-1 nucleocapsid protein and viral DNA may have important functions in the viral life cycle », *Nucleic Acids Res*, 1993, vol. 21, p. 831-839.

(2) W. G. Rice, J. G. Supko, L. Malspeis, R. W. Buckheit Jr., D. Clanton, Ming Bu, L. Graham, C. A. Schaeffer, J. A. Turpin, J. Domagala, R. Gogliotti, J. P. Bader, S. M. Halliday, L. Coren, R. C. Sowder II, L. O. Arthur et L. E. Henderson, « Inhibitors of HIV nucleocapsid protein zinc fingers as candidates for the treatment of AIDS », *Science*, 1995, vol. 270, p. 1194-1197.

(3) B. Roy et M. Fontecave, « Le métabolisme des nucléosides et des nucléotides : implications dans la recherche de nouveaux agents anti-VIH », *Bull. Inst. Pasteur*, 1993, vol. 91, p. 89-100.

(4) W. Y. Gao, D. G. Johns, S. Chokekijchai et H. Mitsuya, « Disparate actions of hydroxyurea in potentiation of purine and pyrimidine 2,3'-dideoxynucleoside activities against replication of human immunodeficiency virus », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1995, vol. 92, p. 8333-8337.

(5) R. Guedj, « Changer de stratégie ? », *le Journal du sida*, 1992, n° 40, p. 9-12.

(6) D. J. Back et M. G. Barry, « Intracellular phosphorylation of nucleoside analogues in vitro and in vivo », *AIDS*, 1994, vol 8 (suppl. 4), p. 58.

(7) G. Antonelli, O. Turriziani, A. Verri, P. Narciso, F. Ferri, G. D'Offizi et F. Dianzani, « long-term exposure to zidovudine affects in vitro and in vivo the efficiency of phosphorylation of thymidine kinase », *AIDS Res. and Human Retroviruses*, 1996, vol. 12, n° 3, p. 223-227.

(8) B. Ferrua, T. T. Tran, J. F. Quaranta, J. Kubar, C. Roptin, R. Condom, J. Durant et R. Guedj, « Measurement of the anti-HIV agent 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine (d4T) by competitive Elisa », *J. of Immunol. Methods*, 1994, vol. 176, p. 103-110.

(9) H. T. Ho et M. J. M. Hitchcock, « Cellular pharmacology of 2',3'-dideoxy-2'3'-didehydrothymidine, a nucleoside analog active against human immunodeficiency virus », *Antimicrobial. Agent and Chemotherapy*, 1989, vol. 33, p. 844-849.

(10) R. Guedj, *op. cit.*

(11) I. Lefebvre, C. Périgaud, A. Pompon, A. M. Aubertin, J. L. Girardet, A. Kirn, G. Gosselin et J. L. Imbach, « Mononucleoside phosphotriester derivatives with S-acyl-2-thioethyl bioreversible phosphate-protecting groups: intracellular delivery of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine 5'monophosphate », *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38, p. 3941-3950.

(12) M. A. Wainberg, A. Dascal, N. Blain, L. Fitz-Gibbon, F. Boulerice, K. Numazaki et M. Tremblay, « The effect of cyclosporin A on infection of susceptible cells by human immunodeficiency virus », *Blood*, 1988, vol. 72, p. 1904-1910.

(13) P. J. Klasse, F. T. Schulz et K. R. Willison, « Cyclophilins unfold the Gag? », *Nature*, 1993, vol. 365, p. 395-396.

Médecins et malades partagent l'espoir, le doute et la «débrouille»

Trois semaines après la conférence de Washington, quelques médecins impliqués dans la prise en charge des patients infectés par le VIH débattaient librement entre eux de l'émergence d'une nouvelle donne thérapeutique. Où l'on voit que les interrogations scientifiques et éthiques s'additionnent aux règles qui encadrent la pratique pour rendre hasardeuse la conduite à tenir.

«THÉRAPEUTIQUES : *de l'espoir à l'impasse*» : choisi avant Noël, l'intitulé originel de cette réunion, qui rassemblait une dizaine de médecins impliqués dans la prise en charge de patients infectés par le VIH, n'avait-il pas pris un coup de vieux depuis les résultats annoncés à la conférence de Washington ? Roland Landman, clinicien à l'hôpital Bichat et cheville ouvrière de ce groupe d'échange et de réflexion (1), interrogeait l'assemblée, aux trois quarts sérieux mais non sans une pointe dubitative : «*Faut-il inverser l'ordre des propositions : sommes-nous passés de l'impasse à l'espoir ?*» La discussion s'engage, mêlant appréciations scientifiques, considérations subjectives et observations pratiques. Marie-Hélène Prevost (médecin d'études cliniques, hôpital Bichat) relie plusieurs éléments – les articles importants parus dans *Nature* il y a un an, offrant une nouvelle perspective dans la physiopathologie de l'infection, les éléments de comparaison entre le sida et la tuberculose, et les résultats obtenus avec les trithérapies – pour conclure : «*Il me semble qu'on a basculé : on revient au modèle classique des maladies infectieuses.*» Non sans une prudence armée du rappel historique de certaines déconvenues passées et de questions en suspens sur la survenue de résistances et mutations du virus qui limiterait dans le temps le bénéfice des nouvelles molécules, tous les participants se disent impressionnés par les résultats obtenus avec les trithérapies incluant du ritonavir ou de l'indinavir.

Un nouvel état d'esprit chez les médecins comme chez les patients, l'espoir des uns renforçant la combativité des autres, et inversement.

De fait, il apparaît bien là qu'il y a de quoi nourrir un nouvel état d'esprit chez les médecins comme chez les patients, l'espoir des uns renforçant la combativité des autres, et inversement, car, comme le relève Pascale Beau, psychiatre (hôpital Bichat-Claude-Bernard, service du P Coulaud), la relation thérapeutique fonctionne de manière interactive. Côté médecins, Pierre Poloméni (hôpital d'Eaubonne) se surprend ainsi à tenir «*un discours plus directif, plus incitatif en matière de traitements antiviraux*». Christophe Michon (hôpital Louis-Mourier, responsable du CISIH 92) confirme cette tendance : «*Depuis l'arrivée du 3TC, qui a bouleversé la donne thérapeutique, on est plus interventionniste.*» Ce qu'exprime autrement Roland Landman en disant son sentiment de «*pouvoir enfin ne plus s'en tenir à la logique compassionnelle pour réinvestir la logique curative*». L'effet d'annonce de Washington a eu également un impact réel sur les patients : Alain Devidas (hôpital de Corbeil) parle d'un «*afflux de patients*», déjà suivis ou pas, «*qui viennent demander des médicaments*». Un autre cite le cas d'un patient qui refusait la bithérapie et qui réclame maintenant la trithérapie. «*J'ai rarement eu autant de mal à gérer les attentes de certains patients vis-à-vis de certaines molécules*», souligne Christophe Michon. Mais cette notion d'urgence, qui a largement occupé l'actualité avec le débat sur l'opportunité d'un tirage au sort pour répondre au problème de disponibilité du ritonavir, ne résume pas toute la complexité psychologique et scientifique de la situation. Ainsi, si certains patients très avancés dans la maladie expriment la crainte que «*de toute façon, ce soit trop tard pour eux*», d'autres, peu immunodéprimés, ont bien intégré le bénéfice à tirer d'une prudente patience. Ainsi, Marie-Hélène Prevost est frappée d'avoir entendu certains patients formuler par eux-mêmes le raisonnement suivant : «*Je peux peut-être attendre que les meilleurs traitements soient au point.*» Pascale Beau, psychiatre qui recueille la parole des patients, souligne que ceux-ci se soucient et se plaignent soudain beaucoup moins des effets secondaires, pourtant parfois bien réels et désagréables, des traitements. La même observation est faite par Pierre Poloméni, qui se dit à la fois «*admiratif et gêné*» par ce qu'acceptent de supporter certains patients.

Tracasseries administratives et réticences éthiques

Sans même parler des antiprotéases et de leur disponibilité, la conduite à tenir en matière thérapeutique apparaît comme un casse-tête théorique, encore compliqué par les obligations pratiques créées par le labyrinthe des conditions de délivrance des antiviraux, conditions jugées à la fois trop restrictives et trop bureaucratiques par les cliniciens, qui se plaignent d'être obligés de «*jongler, voire de manipuler et de tricher*» pour obtenir certaines molécules. «*La pharmacie hospitalière multiplie les contrôles, subissant elle-même les pressions administratives, en particulier de l'Agence du médicament*», se plaignent les uns, «*le système est de plus en plus kafkaïen*», dénoncent les autres. Certains avouent même que la charge de travail administrative supplémentaire (le remplissage des fameux cahiers censés permettre la remontée des informations sur la toxicité) peut être un argument dissuasif au moment de choisir entre plusieurs molécules. La question se pose différemment pour Alain Devidas, qui relève encore une fois le fossé séparant les gros centres parisiens et les petits, périphériques, dans l'accès aux essais et aux nouvelles molécules. Auquel s'ajoute celui qui sépare, parmi les patients choisis en priorité pour être inclus dans les essais thé-

rapeutiques ou les protocoles compassionnels, les « bons » et les « mauvais », ces derniers se confondant le plus souvent avec les toxicomanes.

S'il fallait une preuve des incertitudes et des responsabilités qui incombent à chacun, on parlerait de cet aparté : une lettre circulant de main en main pendant la réunion, signée d'un responsable de CISIH, qui déconseille la prescription du saquinavir, molécule ayant le double défaut d'avoir une mauvaise biodisponibilité et de susciter des résistances croisées avec les autres antiprotéases, plus efficaces et prochainement disponibles. L'arrivée des nouveaux marqueurs de substitution est loin d'apporter des solutions à toutes les questions qui se posent, au contraire : *« Dans ma pratique, la mesure de la charge virale risque d'apporter une complexité de plus, en particulier psychologique vis-à-vis du patient »*, souligne Alain Devidas. Sophie Fégueux (hôpital de Saint-Germain-en-Laye) et Annie Leprêtre (hôpital Bichat) expriment la nécessité d'un cadre de recommandation (type rapport Dormont) qui soit actualisé régulièrement. D'autres se prononcent en faveur de la multiplication des essais d'évaluation.

Une « remédicalisation » du sujet sida

En attendant, chacun paraît faire comme il peut, à défaut de faire comme il veut. Ce qui autorise Christophe Michon à lancer ce pavé dans la mare : *« Et cela ne vous dérange pas de faire votre petite cuisine thérapeutique dans votre coin ? »* Lui-même ne cache pas les réticences qu'il a éprouvées d'emblée envers la mise sous traitement précoce, en estimant qu'*« on est passé à l'action sur la base d'impressions très subjectives »*. Ces préoccupations sont partagées par Catherine Dolfus (pédiatre à l'hôpital Trousseau), qui s'inquiète de ne plus voir personne s'interroger sur le problème éthique posé par l'administration d'une bithérapie aux femmes enceintes, aussitôt arrêtée après l'accouchement. Plus généralement, elle décèle, dans la tendance à penser que *« plus on donne de molécules, mieux c'est »*, une *« pulsion inflationniste »*, alimentée entre autres par les médias.

Christophe Michon ne peut s'empêcher de se dire troublé que, pour sa seconde édition, la conférence de Washington (de nature strictement médico-scientifique) ait été encore l'occasion pour les laboratoires d'annoncer en fanfare leurs bonnes nouvelles devant les médecins et les journalistes, mais en l'absence des associations ; ce qui relègue au second plan le forum interdisciplinaire, unique en son genre, de la Conférence internationale, devenue bi-annuelle. Ce commentaire rejoint une observation de Pascale Beau, jugeant de manière un brin provocatrice le contenu même de cette réunion comme n'étant pas très différent *« d'une discussion entre cancérologues qui se serait déroulée il y a quinze ans de cela »*. Autrement dit, les avancées thérapeutiques vont de pair avec une remédicalisation du sujet sida. Encore peut-on espérer que ce soit pour le meilleur et pas forcément pour le pire, car il s'est créé dans la lutte contre le sida une culture partagée par de nombreux médecins impliqués, une culture bien vivante et qui a vocation à irriguer tout le champ de la santé.

Laurent de Villepin

(1) Groupe médecins et sida, c/o Arcat-sida. Contact : Catherine Gachet.

Effets d'annonce

POUR THIERRY, l'annonce des résultats de trithérapie en provenance de Washington fut *« un instant de bonheur. Mais un instant seulement. Le doute a été ma seconde réaction. L'effet des antiprotéases sera-t-il durable ? Mystère et ronds de chapeaux ! Troisième réaction : la colère. Parce que tout ce que j'entends, ce sont des mots, aussi longtemps que cette antiprotéase ne sera pas dans mon armoire à pharmacie. »*

Franck n'a plus que dix T4 depuis six ans, mais sa charge virale est nulle et il n'est jamais tombé malade. Lui qui a déjà pris les cinq antiviraux existants sur le marché ne voit pas pourquoi il changerait de traitement : *« L'antiprotéase ne me servirait à rien,* croit-il. *Pour les nouveaux séropositifs, elle apporte un espoir, mais je suis devenu sceptique au fil des ans. Je me suis forgé une carapace qui m'immunise contre tout espoir abusif,* dit-il. *Le sida reste une maladie mortelle, même si elle tend à devenir chronique. »*

« Si je n'avais pas d'espoir, je ne serais plus là, affirme Hervé, qui a déjà derrière lui vingt ans d'hémophilie et dix de VIH. *J'attends de voir. Mais on nous a fait tellement de promesses... Je suis déjà sous trithérapie sans antiprotéase. Le résultat n'est pas fracassant, mais je me maintiens. Pour l'instant, je veux en rester là. »* Patricia ne renoncera pas non plus au 3TC en monothérapie, qui lui réussit bien : *« Grâce à lui, mes T4 ont doublé. Mais il est rassurant de savoir qu'il existe un nouveau traitement en roue de secours. »* Mais d'autres s'interrogent sur leur traitement actuel : *« Faut-il l'abandonner ? »*, demandent des appelants à Sida Info Service.

« De l'espoir ? Pas pour moi, affirme Alain, qui accuse une leucopénie lui interdisant – croit-il savoir – les multithérapies. *L'autre jour, le malade qui partageait ma chambre d'hôpital était fou de joie en apprenant la nouvelle au journal de vingt heures. Il en avait les yeux illuminés. Je me suis tu. Beaucoup de malades croient tout ce qu'on leur dit, refusent la vérité. Ce n'est pas à moi de casser leur espoir. D'ailleurs, de l'espoir, il y en a... pour ceux qui ne sont pas trop avancés dans la maladie. »*

Pierre, qui, justement, est séropositif asymptomatique et n'a jamais eu de traitement, aimerait en commencer un avec une antiprotéase : *« Tous les jours j'ai l'espoir qu'on arrive à faire du sida une maladie comme le diabète. Je suis amoureux de quelqu'un qui, me croyant condamné à mort, n'a pas envie d'aller plus loin. Un sida maladie chronique le rassurerait. »*

« Rien ne permet pour l'instant d'être optimiste. Pourquoi se voiler la face ? Le sida est toujours une maladie mortelle », tranche Sophie, qui a *« tout juste tendu l'oreille »* quand elle a appris la nouvelle au journal télévisé. Comme tous nos interlocuteurs, et comme beaucoup d'appelants qui ont réclamé à la SIS des informations complémentaires et fiables, Sophie *« se méfie des scoops et des coups de pub »*.

Ce n'est pas le cas de tout le monde, à en croire un volontaire de la permanence hospitalière d'Aides à Bichat, qui a décelé de l'euphorie chez de nombreux patients : *« Ils n'ont pas fait dans le détail : pour eux, un virus indétectable est un virus inexistant. »* Ainsi encore, *« c'est un vent de folie qui a soufflé sur mon centre de méthadone,* raconte une infirmière. *Je me suis trouvée assaillie par une foule de patients enthousiastes, tous persuadés qu'ils seraient guéris dans un mois. J'ai dû mettre un bémol. »*

A la SIS, la perspective – aujourd'hui écartée – d'un tirage au sort a donné lieu à de nombreux appels : *« Ecœurant... Barbare... Monstrueux... Intolérable »*, ont réagi de nombreux appelants, dont certains réclamaient *« la mobilisation générale »*. Tout comme nos interlocuteurs, plusieurs appelants ont aussi exprimé leur colère contre les laboratoires *« qui font exprès de garder ces médicaments pour faire monter les enchères »* et dont les intérêts *« mercantiles »*, dixit Hervé, *« n'ont rien à voir avec ceux des malades »*.

Autre motif de colère exprimé par des appelants d'Orléans ou de Bourges : *« Dans ma région, c'est très dur d'avoir accès à un protocole,* se plaint un homme dont l'ami en est encore à l'AZT en monothérapie. *Si cette trithérapie marche et qu'on n'y a pas accès en province, c'est lamentable ! »*

Anne Guérin

[* Cet échantillon de propos recueillis auprès de personnes atteintes par le VIH ne prétend pas à une quelconque représentativité mais veut illustrer la complexité et la diversité des réactions.]

ANTIPROTÉASES-CHARGE VIRALE-TRITHÉRAPIES

Quelle stratégie pour la recherche thérapeutique ?

L'arrivée des antiprotéases, la percée de la mesure de la charge virale et l'utilisation des trithérapies concourent à dessiner une nouvelle donne en matière thérapeutique. Nombre de questions restent en suspens, qui nourrissent le débat sur les options à suivre dans la recherche et l'intervention cliniques. Au-delà du climat passionnel et polémique qui l'entoure, ce débat mérite d'être mené dans le détail et en profondeur. En confrontant les points de vue, a priori opposés, du docteur Jacques Leibowitch et du professeur Patrick Yéni, on verra d'ailleurs que leurs désaccords sont moins importants que les échos peuvent le laisser croire.

Avant tout, chacun parle en fonction de son tempérament et des responsabilités qui sont les siennes. L'un est un franc-tireur, dont le parti pris « libertaire » n'est, après tout, pas si éloigné du courant de « déréglementation » de la recherche et de la politique d'enregistrements larges et rapides des nouvelles molécules, sensible aujourd'hui aux Etats-Unis ; l'autre raisonne et s'exprime avec les arguments de sa fonction de responsable de la commission des antiviraux de l'ANRS.

De leur côté, le virologue Pierre Sonigo et le biochimiste Roger Guedj formulent des observations complémentaires, de nature à éclairer le débat.

« Objectif : mise à zéro du virus »

Comme le personnage, la pensée et la rhétorique de Jacques Leibowitch forment un bloc apparemment imperméable et irréductible aux autres. Malgré cet aspect récurrent, le fond de son propos est moins iconoclaste que sa forme (délibérément ?) provocatrice.

UN ENTRETIEN AVEC LE Dr JACQUES LEIBOWITCH*

Comment interprétez-vous les résultats des essais évaluant les antiprotéases ritonavir et indinavir présentés à la conférence de Washington, et les divers effets et commentaires qu'ils ont suscités ?

Ce qui fait de cette conférence un moment historique, ce sont les trithérapies : tous les médias ont mis l'accent là-dessus, sauf vous, au *Journal du sida*, qui avez choisi de mettre en avant l'essai 247 (1). Comme si Washington, c'était ça : une étape supplémentaire, un peu brillante et heureuse, dans une longue série de traitements dits compassionnels. C'est une interprétation très particulière, qui vous distingue dans le monde entier. Les historiens pourront regarder, les psychologues peuvent voir !

L'autre intérêt de Washington, c'est qu'un nouveau critère est apparu : la mise à zéro du virus [charge virale indétectable, NDLR]. Dans mon essai Stalingrad, 40 % des patients sont à « virus zéro ». Mais c'est un résultat moins bon que celui obtenu avec la combinaison indinavir + AZT + 3TC, où ce sont neuf patients sur dix qui sont à « virus zéro ». C'est extraordinaire ! La stratégie était la même, l'objectif aussi. Et c'est probablement plus la combinaison qui est meilleure que l'antiprotéase elle-même. Dorénavant, est gagnante la combinaison qui met le virus à zéro chez tous les patients traités.

Il y a donc bien avant et après le 29 janvier 1996 : avant, c'était palliatif, défensif, *looser* ; maintenant, c'est l'offensive. Mais il faut y aller, il faut arrêter les combats d'arrière-garde. Pour autant, certains malades sont à un degré d'extrémité tel qu'il devient indécent envers eux d'en faire état publiquement, et de les mettre en avant comme seule justification médicale de la cause qu'on défend. Dans ce sens, le ritonavir est un os à ronger que l'on jette aux gens, et c'est dégoûtant. Si on veut faire mieux que l'essai 247, il faut faire autrement.

Considérez-vous que l'essai 247 n'est pas vraiment intéressant ?

C'est de la pseudo-trithérapie qui revient à donner du ritonavir en compassionnel. Le virus sait compter. S'il est passé au travers des deux premiers antirétroviraux, et que vous rajoutez le troisième plusieurs mois après, c'est de la monothérapie déguisée !

C'est comme l'essai ANRS « Add on viral load » (ANRS 052 ; voir *ANRS Info* n° 17, janvier 1996, p. 49). On donne deux antirétroviraux et, quand ça a bien foiré, on rajoute le troisième. Faire cela, c'est illégitime en droit biologique, puisqu'on a les moyens de faire autrement. C'est avec ce genre de Canada Dry de bi ou de trithérapie qu'on a fait l'histoire du sida et de ses échecs thérapeutiques. C'est ça qui a permis à Antony Faucy de dire en février 1995 – au moment où on commençait les trithérapies – que le traitement antirétroviral c'était fini, et qu'il fallait faire de l'immunothérapie.

Aujourd'hui, la majorité des gens qui sont traités le sont mal, par définition, puisque insuffisamment. Les patients ont été mis dans la pensée compassionnelle, qui est devenue un concept dominant, comme

si c'était ça qui réglait l'ordre des urgences. Or, l'urgence, pour 1996, c'est de mettre le virus à zéro, indétectable, chez le plus grand nombre de patients qui auront la possibilité physique et chimique de supporter trois nouveaux antirétroviraux en même temps. Voilà l'objectif médical prioritaire. C'est la réalité biologique, pas humaine, pas politique, pas industrielle. Il s'agit de savoir si on est pour ou contre le virus, c'est tout !

Pensez-vous sincèrement que les associations et les médecins qui n'ont pas les mêmes certitudes et priorités que vous ne sont pas du même côté que vous dans la lutte contre le sida ?

Mais oui. Ils sont convaincus que ce n'est pas possible. C'est un peu comme pendant la Seconde Guerre mondiale. Certains pensaient qu'on ne pouvait pas se débarrasser des Allemands, et qu'il valait donc mieux s'arranger avec eux : ça s'appelle des collabos ! Depuis trois ans, et très clairement aujourd'hui, c'est un discours qui peut retarder des progrès. Le *Journal du sida* a participé au petit battage autour de Delta, qui est un essai crapuleux. Ses responsables se sont assis sur la mesure de la charge virale pendant des années ; sachant que les virémies montaient, ils disaient : *« On ne veut pas le savoir. »* Traduisez : *« On est là pour sauver l'essai, pas pour sauver les gens. »* C'est très grave. Que des associations de patients aient finalement soutenu cela, au moins passivement, je trouve que ça vaut la peine d'être pointé.

On a l'impression que vous vous considérez comme une sorte de savant maudit qui prêche dans le désert, avec l'ANRS, le* Journal du sida *et tous les autres contre lui…

Ce n'est pas à moi d'expliquer pourquoi les gens pensent ce qu'ils pensent de moi. J'ai un côté provocateur, je le sais : quand je dis un bout de vérité aux gens et qu'ils n'ont pas envie de l'entendre, je leur dis des trucs pour leur « péter au nez » en même temps. Mais je ne devrais pas être l'enjeu. Ce devrait être le VIH. Stalingrad a pu commencer en février 1995, grâce à l'intervention de Philippe Douste-Blazy. Sans la caution ministérielle, et hors ANRS, le laboratoire n'avait aucune raison de faire un essai avec moi. Le cabinet a donné son aval après avoir consulté le Pr Montagnier, qui a dit : *« Qu'ils y aillent ! »* Abbott avait besoin de cette expression de la bienveillance de l'administration française.

Pour le reste, je voudrais bien faire des essais, mais je ne peux pas les faire. L'ANRS *(Suite en page 22)*

Nouvelles molécules + nouveaux marqueurs = nouvelles questions = nouveaux essais

L'ANRS prépare plusieurs essais visant à évaluer les trithérapies et les antiprotéases. Le Pr Patrick Yéni fait le point sur les réflexions engagées et répond aux critiques sur le rôle passé et présent de l'Agence en matière de recherche clinique.

UN ENTRETIEN AVEC PATRICK YÉNI*

Quelles sont les pistes de recherche clinique qui s'ouvrent selon vous à la suite des résultats sur les antiprotéases qui ont été présentés à la conférence de Washington ?

Plusieurs questions se posent. La première et, je crois, la plus importante compte tenu du nombre de patients dans ce cas en France, est de savoir comment utiliser au mieux les antiprotéases chez des personnes se situant à un stade avancé dans la maladie. En particulier, à quelles molécules doit-on les associer ? Il existe deux projets d'essais thérapeutiques chez ce type de patients déjà traités en les distinguant selon leur niveau de charge virale. Chez ceux qui ont une charge virale élevée, la question n'est pas : *« Faut-il utiliser une antiprotéase ? »*, parce qu'il ne fait pas de doute qu'ils doivent en bénéficier, mais : *« A quoi faut-il l'associer ? »*, partant du principe qu'il faut éviter la monothérapie. La France se trouve dans une situation un peu particulière dans la mesure où l'un des antirétroviraux disponibles, le d4T, a encore été assez peu utilisé jusqu'à présent. L'idée est donc de tester en priorité l'association du d4T aux antiprotéases, car il devrait être assez facile de recruter un grand nombre de patients qui n'auront eu ni l'un ni l'autre, et qui bénéficieront donc d'une vraie nouvelle bithérapie. En effet, il ressort que pour les patients prenant un ou plusieurs analogues nucléosidiques depuis un certain temps, l'ajout d'une antiprotéase n'est pas le plus intéressant ; ce qui l'est peut-être, et qui mérite d'être évalué, c'est de leur donner un traitement totalement nouveau : l'antiprotéase plus un ou deux analogues nucléosidiques qu'ils n'ont encore jamais pris. En effet, l'essai 247 a montré que l'effet du ritonavir était virologiquement éphémère, que la charge virale remontait assez vite chez certains patients, probablement en raison de l'apparition de résistances. S'ils ont acquis ces résistances, c'est probablement parce que beaucoup d'entre eux étaient sous antiprotéase en monothérapie. Soit de manière réelle, soit en bi ou en trithérapie mais avec des médicaments associés envers lesquels ils avaient déjà acquis des résistances. La question que nous nous posons pour les patients dans cette situation, c'est de savoir s'il vaut mieux associer l'antiprotéase au d4T seul, au d4T et au 3TC, ou à l'AZT et au 3TC. Nous allons comparer ces associations dans le cadre de deux essais auxquels devraient participer environ 300 patients. L'utilisation du 3TC associé à l'AZT et à une antiprotéase semble intéressante dans la mesure où certaines données montrent une réversion de la résistance à l'AZT en présence du 3TC. On peut ainsi imaginer de tester cette trithérapie y compris chez des patients préalablement traités par AZT. Cela pourrait revenir à faire artificiellement du neuf avec du vieux.

Chez ceux qui ont une charge virale élevée, la question n'est pas : « Faut-il utiliser une antiprotéase ? », mais : « A quoi faut-il l'associer ? »

Faites-vous une différence entre les deux nouvelles antiprotéases, ritonavir et indinavir ?

Sur la base des données actuellement disponibles, je ne vois pas de grande différence d'efficacité entre les deux. En revanche, elles n'ont pas le même profil de tolérance. Il est donc difficile de dire aujourd'hui comment choisir plutôt l'une que l'autre en fonction des situations.

Vous avez parlé de deux projets d'essais. En quoi se distinguent-ils ?

Le deuxième protocole s'adresse également à des gens déjà traités avec des antirétroviraux mais dont la charge virale est basse. Il vise à évaluer de manière comparative des stratégies thérapeutiques, notamment en mesurant l'intérêt d'introduire une antiprotéase au sein du traitement antérieur pris par les patients. Cet essai comprendra donc une bithérapie et deux *(Suite en page 23)*

(Suite de J. Leibowitch) n'a jamais voulu les monter : pourquoi ne teste-t-on pas la combinaison d4T + ddI + 3TC, par exemple ? C'est une triplette incroyablement bien supportée par les patients, absolument pas toxique. C'est comme si on donnait de l'aspirine ! Je leur envoie les courbes de mes patients depuis un an. Moi, je ne peux pas convaincre un état-major qui a fait Maginot qu'il faut envoyer les chars !

De nouvelles recommandations vont être publiées dans le prochain rapport Dormont. Qu'en attendez-vous ?

Je ne sais pas ce que c'est que le rapport Dormont. Je ne l'ai jamais lu, parce qu'il me semblait toujours en retard de deux ou cinq ans. Je vous ai dit l'objectif : mise à zéro du virus. Mais il y a un vrai problème d'état-major. Les médecins ont simplement besoin des molécules et de directives simples : 1) Combinez des antirétroviraux « neufs », pas moins de deux, si possible trois, que le virus et l'organisme du patient n'ont jamais vus. 2) Ensuite, vérifiez que le virus est à zéro. 3) Ne traitez pas les patients qui peuvent attendre. Et ça suffit !

Pour les patients non naïfs, j'ai soumis à Ensemble contre le sida un projet que l'ANRS n'a pas entrepris : tenter de mettre en rémission virologique complète des gens qui sont en échec thérapeutique en leur proposant des trithérapies neuves de deuxième intention. Les patients ne sont perdus pour la cause antirétrovirale que quand ils ont tout essayé. Si huit antirétroviraux sont enregistrés en France en mars 1996, le virus va trembler.

Les patients naïfs, qui entrent dans le sida à moins de 250 ou de 200 CD4, ont droit à une trithérapie tout de suite. Et en même temps qu'on les traite, il faut faire de la recherche avec le même argent, en mesurant la virémie en temps réel. Il faut superposer le savoir et le traitement. On ne peut pas les séparer dans des essais compassionnels et dans des essais savants. Ça, c'est pour les nazis !

Mais il ne faut surtout pas traiter tôt maintenant, pas au-dessus de 250 CD4. Il faudra le faire plus tard, quand on aura trouvé les combinaisons gagnantes. Sinon, on crée des résistances et on fait perdre à ces gens la chance de rencontrer la combinaison gagnante. On peut vivre dix ans avec une charge virale très élevée. La charge virale n'a aucune importance, car il n'y a pas de proportionnalité entre la quantité de virus et ses dommages, contrairement à ce qu'un certain romantisme voudrait nous faire avaler. On voit bien qu'il y a 20 % des malades au stade sida qui ont moins de 10 000 copies/ml. Comment peut-on tenir le discours selon lequel il faut mesurer les virémies pour suivre les patients, en faire une priorité nationale pour 1996, comme dans le plan du Citras ? C'est une démagogie d'incompétence !

Je le répète, on n'a pas besoin de la virémie pour suivre les patients : il suffit de regarder leurs CD4 et leur « tronche ». Les virémies sont utiles pour mesurer l'efficacité d'un traitement ; le reste, c'est de l'argent gaspillé qui sert aux médecins à faire les malins dans les congrès ! C'est comme la mesure de l'antigène p24 ; cela fait longtemps qu'on a dit que ça ne servait à rien : il faut arrêter de la financer. Il faut arrêter la gabegie et l'irresponsabilité médicale, dire aux médecins qu'on doit se servir de la science pour soigner, pas pour faire des démonstrations !

La FDA, elle, a reconnu ses erreurs. Elle enregistre tous les médicaments et, ensuite, c'est aux médecins de décider comment il faut s'en servir. C'est une logique hors « Politburo ».

Quels sont, selon vous, les obstacles à faire sauter pour soigner mieux les patients dès aujourd'hui et pour atteindre au plus vite l'objectif d'un traitement « gagnant » ?

Il faut d'abord avoir les molécules. Après, les prescripteurs sont seuls responsables : ils pourront engager les essais ou les traitements ouverts de trois médicaments neufs qui ont le plus de chances de pouvoir mettre le virus à zéro chez le plus grand nombre de patients. Il faut donc qu'il n'y ait pas de restriction dans l'utilisation de ces produits. Sinon, on va se retrouver comme avec le 3TC, qu'on ne peut utiliser qu'avec l'AZT dans des conditions abracadabrantes et invraisemblables par rapport à la réalité biologique de son utilisation dans l'intérêt du patient (2). Dans les hôpitaux, les médecins font aujourd'hui des contorsions hallucinantes pour avoir le 3TC dans des combinaisons d'avenir. Il faut lever ce frein, en enregistrant les médicaments en ATU large. La FDA, elle, a reconnu ses erreurs. Elle enregistre tous les médicaments et, ensuite, c'est aux médecins de décider comment il faut s'en servir. Elle laisse la demande médicale régler l'opération, et imaginer les combinaisons de molécules. C'est une logique hors « *Politburo* ». Mais, en France, nous sommes dans un pays de « *Politburo* » !

Vous visez l'Agence du médicament ?

Pas seulement. Les gens de l'Agence du médicament doivent cesser de se prendre pour des super-experts-censeurs. On voit mal comment eux sauraient ce que personne d'autre ne sait. Quelle est la combinaison gagnante ? Personne ne le sait. Pour le savoir, il faut les tester en temps réel, il faut en donner tout de suite aux patients qui en ont vraiment besoin, et regarder cas par cas si le virus va à zéro. Il n'y a pas besoin, à la limite, de faire d'essai. On pourrait faire des traitements ouverts pour tout le monde.

Mais, au lieu de cela, on propose encore aujourd'hui à certains malades des traitements de mort. Que l'Agence du médicament laisse la responsabilité de leurs prescriptions aux médecins ! A l'hôpital, il y a des chefs de service, et d'autres moyens de pression suffisants si les médecins ne sont pas responsables. On ne peut pas recréer la démocratie médicale en plaçant l'ANRS au-dessus de tout ! Parce qu'il faut de l'argent pour faire ces trithérapies. Et je crains qu'on laisse pourrir la situation encore un an. Si l'intendance ne suit pas, il faut virer l'intendance.

Mais n'y a-t-il pas un danger à laisser tous les prescripteurs entièrement libres d'associer des molécules encore mal connues scientifiquement ?

Je sais depuis très longtemps qu'il existe une certaine idée de la science et du savoir, qui n'est pas de l'ordre de l'obligation médicale. L'obligation médicale est de l'ordre d'un bien-vouloir à l'endroit du patient, et donc d'un biais dans son intérêt. La science, en médecine, c'est une canne pour guider le médecin et éviter qu'il se perde dans les « gourouteries ». Pour qu'il ne se trompe pas sur le réel. Mais la science n'est pas suzeraine en médecine : l'obligation du médecin, ce n'est pas de savoir tout, c'est de prendre des options à un moment donné, même si tout n'est pas encore prouvé. C'est ça, l'élégance médicale : ce n'est pas pour faire beau dans les salons, ni pour offrir un paillasson de merde à des gens qui sont en train de vous livrer leur peau.

L'objectif, aujourd'hui, c'est une rémission complète avec telle ou telle triplette. Le fait qu'on ait déjà des patients à virus zéro indique qu'il n'y a pas beaucoup de réservoirs de virus et que la pensée de l'éradication infectieuse est raisonnable.

Propos recueillis par
Thomas Doustaly et **Laurent de Villepin**

** Responsable de l'unité d'immunovirologie, hôpital Raymond-Poincaré (Garches).*

(1) Voir *le Journal du sida* n° 82, p. 4-5.

(2) Depuis cette interview, l'ATU du 3TC a été modifiée par l'Agence du médicament.

(Suite de P.Yéni) trithérapies, dont l'une avec une antiprotéase. Dans tous les cas, les patients recevront des médicaments nouveaux pour eux. Il s'agit donc d'un essai de stratégies adaptées à la situation individuelle des patients.

Compte tenu de l'activité du ritonavir et de l'indinavir, peut-on encore se permettre d'évaluer des associations ne comprenant pas l'une de ces antiprotéases ?
Chez des gens qui ont une charge virale faible, oui. En effet, une bi ou trithérapie à base d'analogues nucléosidiques peut avoir un effet tout à fait suffisant pour la rendre indétectable ; en d'autres termes, plus vous partez de bas et moins vous avez besoin de frapper fort. Dans ce cas, on ne sait pas si une antiprotéase apporte quelque chose ou s'il est préférable de la garder pour plus tard. Mais il est évident que dans un protocole comme celui-là, on doit proposer une sauvegarde si jamais la charge virale remonte, en ouvrant la possibilité d'administrer une antiprotéase. Ce type d'essai permettra aussi de comparer l'introduction immédiate et différée de l'antiprotéase chez des patients déjà traités. Mais, je le répète, cette démarche est envisageable uniquement auprès de personnes dont la charge virale est faible. Il est hors de question d'entreprendre quoi que ce soit de ce type chez des patients présentant une charge virale élevée.

Quelle sera l'articulation entre les deux essais ?
Nous souhaitons les regrouper dans le cadre d'une «action thérapeutique coordonnée». Cette appellation un peu pompeuse signifie que les investigateurs recevront les deux protocoles en même temps, et qu'ils proposeront à leurs patients de participer à l'un ou l'autre en fonction de leur charge virale. Nous n'avons pas encore complètement arrêté le seuil de charge virale qui distinguera les deux essais.

Quels seront les marqueurs de jugement dans ces essais ?
La charge virale et les CD4, bien entendu. La conférence de Washington a clairement montré la qualité de la charge virale comme marqueur de substitution. Il est désormais évident qu'il faut l'utiliser comme critère de jugement dans les essais. L'évolution de la charge virale sous traitement permet d'avoir de fortes présomptions sur l'effet clinique du traitement. Cela ne signifie pas qu'il n'y aura plus d'essais avec des critères de jugement clinique ; l'essai 247 a par exemple montré que c'était possible lorsqu'un médicament représentait un véritable saut qualitatif. Mais, au moins pendant un certain temps, la majorité des essais doivent reposer sur la charge virale et les CD4.

«Quand faut-il commencer à traiter ?» Nous ne sommes pas en mesure de concevoir un essai général, type Concorde, pour répondre à cette question.

Avez-vous des projets concernant les patients qui n'ont encore jamais reçu de traitement antirétroviral ?
Là encore, plusieurs questions se posent. L'une des plus importantes, c'est de savoir : *«Quand faut-il commencer à traiter ?»* Je pense toutefois que nous ne sommes pas en mesure de concevoir un essai général, type Concorde, pour répondre à cette question. Tout d'abord, on ne peut pas utiliser de marqueurs cliniques ; cela demanderait des années, et le jour où une réponse sera obtenue, les habitudes thérapeutiques ne seront plus celles qui présidaient au moment où l'essai a commencé. Ensuite, la question du moment optimal de début du traitement dépend totalement des médicaments disponibles. Par exemple, Concorde a abouti à la conclusion qu'il ne servait à rien de commencer à traiter tôt dans le cours évolutif de l'infection. Cette conclusion vaut cependant uniquement pour l'AZT en monothérapie. Il n'est pas du tout certain qu'avec une antiprotéase donnée très tôt, nous aboutirions aux mêmes résultats qu'avec l'AZT en monothérapie. Ces essais sont donc très difficiles à construire et nous ne disposons pas de solutions très claires pour y parvenir. Dans l'immédiat, nous allons essayer de répondre à la question de façon détournée, avec deux projets. Le premier, que l'on appelle Trilège, repose sur le raisonnement suivant : la charge virale est un outil très intéressant de suivi des patients ; les antiprotéases ouvrent la perspective de disposer de thérapeutiques infiniment plus puissantes que celles disponibles jusqu'à présent, et il est possible avec ces molécules de rendre indétectable la charge virale. D'où la question : une fois la charge virale devenue indétectable, peut-on la garder telle quelle pendant longtemps, et cela même si on allège le traitement ?

Jusqu'à obtenir une rémission complète et définitive ?
On n'espère pas vraiment guérir avec un traitement comme celui-là, mais parvenir à suspendre le cours de l'infection. Le VIH étant intégré au génome cellulaire, il est impossible de parvenir à l'éradiquer. Sauf à disposer de traitements d'un type totalement différent, mais qui n'existent pas aujourd'hui.

Donc, il n'est pas envisageable de pouvoir, s'il est efficace, arrêter le traitement ?
Pas avec ce type de thérapeutique. Il faut maintenir une pression constante sur le virus. Le tout, c'est de savoir si on peut moduler cette pression.

Quel est le « design » de l'essai Trilège ?
On utilise un gros marteau, une trithérapie avec antiprotéase, par exemple AZT + 3TC + antiprotéase, et on la donne à des personnes qui sont à un stade précoce de leur maladie, qui ont notamment une charge virale faible. Une fois que leur charge virale est devenue indétectable, les patients sont randomisés dans trois bras : soit ils poursuivent la trithérapie, soit ils passent à une bithérapie comportant une antiprotéase dans un cas et pas dans l'autre, par exemple AZT + antiprotéase ou AZT + 3TC. L'idée, c'est de voir si on obtient un maintien de la charge virale à un niveau indétectable de manière équivalente avec ces trois traitements. Dans la mesure où il est nécessaire de maintenir une pression constante sur le virus, on peut facilement imaginer de traiter avec une trithérapie toutes les personnes séropositives lorsqu'elles ont plus de 500 CD4 et une charge virale très faible. Cependant, on ne sait pas si on parviendra à tenir une telle pression pendant dix ans, quinze ans. Ce sont des traitements très lourds. Il est donc important de savoir si on ne peut pas obtenir le même effet avec un traitement plus acceptable à long terme pour les patients. La démarche présente aussi un autre avantage : si, à trois mois, le traitement est allégé, et que l'on passe d'une trithérapie à une bithérapie. On peut raisonnablement penser que le virus n'aura pas le temps, sur une période aussi courte, de devenir résistant au médicament retiré. Dans ce cas, il sera toujours possible de réutiliser ce dernier plus tard. Trilège est donc tout à la fois un essai comparatif et un essai d'observation. Ce type d'étude est concevable aujourd'hui parce qu'on dispose des antiprotéases en association avec des analogues nucléosidiques et d'un outil très fin de suivi des patients asymptomatiques. Pour la première fois, on peut tester l'idée de traiter tôt et fort, car on a l'outil de mesure et l'arme thérapeutique.

Et que fait-on pour ceux dont la charge virale ne diminue pas ?
Ceux-là ne rentrent pas dans l'étude. La question que pose cette étude, c'est de savoir pendant combien de temps on peut conserver une charge virale indétectable. Ceux dont la charge virale n'est pas devenue indétectable

ne sont pas inclus dans l'essai. En revanche, on leur propose de continuer la trithérapie, puisque c'est théoriquement le traitement le plus puissant aujourd'hui.

Avez-vous prévu un suivi des résistances ?
Oui, dans un sous-groupe de patients. A ce sujet, il a été montré qu'on n'a pas le «droit de vacances» avec les antiprotéases ; dès qu'on les arrête, il existe un risque d'émergence de résistances.

Y a-t-il d'autres projets d'essais pour valider l'intérêt d'un traitement précoce ?
Un deuxième essai a été proposé par le CISIH de l'Est parisien ; il s'intéresse à la situation des patients présentant une discordance entre les CD4 et la charge virale. Il existe une corrélation entre ces deux marqueurs : en gros, plus on a de CD4 et moins on a de charge virale. Cette corrélation ne se vérifie pas cependant pour tout le monde. Or, en France, on ne traite pas les patients qui ont plus de 500 CD4. Mais que faire avec ceux qui on plus de 500 CD4 et une charge virale élevée ? L'objectif de cet essai est donc de chercher à savoir si on gagne quelque chose à les traiter. On projette donc, dans l'état actuel du projet, de comparer l'association AZT + 3TC à un placebo et de suivre l'évolution des CD4 et de la charge virale pendant 18 mois.

Sur quoi se fonde la volonté de traiter précocement ?
Il est naturel de penser que plus il y a de virus, moins c'est bon. A trop attendre, on risque de traiter à un moment où la situation sera au moins partiellement irrécupérable. On commence en effet à savoir qu'il y a un moment, au cours de l'infection, où les dégâts deviennent irréversibles, à la fois pour l'architecture du système immunitaire et pour le répertoire des cellules T. Il est donc logique de penser qu'il faut traiter avant cela. Le problème, c'est que personne ne sait encore à quel moment la dégradation devient irréversible.
Une chose est donc de dire que le pronostic est d'autant plus mauvais qu'il y a beaucoup de virus, et une autre de dire s'il faut traiter tôt ou s'il faut traiter tard. Bien entendu, on a envie de penser qu'il vaut mieux traiter dès qu'il y a un risque d'évolution. Mais cela équivaut quasiment à traiter tout le monde tout de suite. Je ne sais pas si on est prêt à cela, compte tenu de tous les risques que cela comporte en termes de tolérance, et donc d'efficacité à long terme. On peut me rétorquer qu'il suffit de regarder la charge virale : dès qu'elle augmente, on traite. Malheureusement, la relation entre charge virale et indication thérapeutique n'est pas claire actuellement. A partir de quel seuil de charge virale le risque d'évolution augmente-t-il, 100 000 copies d'ARN VIH/ml ou 5 000 ? Il est très difficile d'arrêter une position aujourd'hui sur ce point.

Le rôle de l'ANRS est de construire des essais comparatifs rigoureux, un peu en aval des études pilotes.

La charge virale est cependant devenue un marqueur de suivi incontournable. Plusieurs essais en cours soit ne l'utilisent pas, soit ne prévoient pas de fournir les résultats en temps réel aux cliniciens et aux patients. Ne pensez-vous pas qu'il est nécessaire de modifier ces essais ?
On peut effectivement se demander s'il est admissible, en 1996, de maintenir l'aveugle sur la charge virale. Il faut vraisemblablement autoriser une connaissance des résultats de mesure de la charge virale dans les essais selon un rythme équivalent à ce qui est proposé dans le rapport de Françoise Brun-Vézinet et Jean Dormont. L'autre point d'interrogation porte sur la conduite à tenir lorsqu'un patient participant à un essai présente une évolution défavorable de sa charge virale. Faut-il, par exemple, proposer systématiquement un traitement de relais et, si oui, à partir de quel seuil ? Sur ce point, Jean Dormont a souhaité qu'une réflexion se mette en route.

Que répondez-vous à ceux qui vous reprochent d'avoir tardé à utiliser la charge virale comme mesure de l'efficacité des traitements testés dans les essais, et donc d'avoir prolongé inutilement ceux-ci ?
Pour Delta, la réponse est assez simple : cet essai a commencé à recruter en 1992. Avions-nous des kits disponibles pour mesurer la charge virale ? Non ! Savions-nous que la charge virale plasmatique était un bon marqueur de substitution ? Non ! Pourtant, nous avons quand même constitué un sous-groupe de patients au sein de l'essai pour réaliser une étude virologique extrêmement approfondie. On se disait que, peut-être, les données virologiques seraient très importantes dans l'avenir et qu'il fallait se donner les moyens de déterminer quel était le bon marqueur de substitution de l'évolution clinique. Delta est un essai privilégié pour cela, car il y a eu beaucoup d'événements cliniques, 900 au total. Cela va nous permettre de vérifier si par exemple la charge virale plasmatique explique à elle seule une grande partie de l'évolution clinique. Tant qu'on n'avait pas ce type d'étude avec des symptômes cliniques, il était impossible de l'affirmer.

Il vous est également reproché de ne pas mettre en place d'essais légers, permettant d'évaluer de nouvelles combinaisons afin de retenir rapidement les meilleures et d'éliminer rapidement les mauvaises…
Il y a plusieurs réponses. D'abord, l'ANRS s'investit dans des trithérapies. Tous les essais dont je viens de parler, et j'espère qu'ils débuteront bientôt, comportent des trithérapies. Nous passons vraiment beaucoup de temps en ce moment à réfléchir sur la meilleure façon d'utiliser les antiprotéases. On peut difficilement imaginer protocole plus moderne que Trilège.
La deuxième observation est qu'à l'ANRS, on préfère les essais randomisés comparatifs. Les méthodologistes nous ont convaincus de la nécessité d'un certain nombre de principes méthodologiques, comme par exemple le fait de ne pouvoir vraiment juger que ce que l'on a comparé de façon randomisée.

Vous estimez donc que le travail des autres manque de sérieux et de rigueur ?
Non, nous ne critiquons pas les gens qui ne travaillent pas selon nos principes. Les essais que propose de faire Jacques Leibowitch, par exemple, sont des essais pilotes où sont évaluées trois trithérapies. En fait, il suit des patients qui prennent trois traitements différents mais sans les comparer. Pour chacun d'entre eux, il mesure l'amplitude de l'effet virologique obtenu. Si l'une des trithérapies ne marche pas, on peut ainsi l'éliminer. Ensuite, il sera nécessaire de comparer entre elles les meilleures combinaisons, de passer de l'étude pilote à l'essai comparatif. C'est plutôt là que se situe le rôle de l'ANRS, un petit peu en aval des études pilotes.

L'ANRS intervient donc dans la phase de confirmation plutôt que dans celle d'exploration ?
Je n'ai pas dit que l'ANRS devrait refuser d'entreprendre des études pilotes, ni que d'autres n'étaient pas en mesure de réaliser des essais randomisés. Je trouve que l'ANRS est dans son rôle lorsqu'elle effectue un travail méthodologique approfondi pour conduire des essais dont la rigueur scientifique est indiscutable. Que d'autres fassent des études pilotes, cela me paraît très intéressant.

Propos recueillis par
Franck Fontenay et **Laurent de Villepin**

** Président de la commission des antiviraux de l'Action coordonnée n° 5 de l'Agence nationale de recherches sur le sida.*

«L'utilisation des combinaisons multiples relève de l'évidence»

Pierre Sonigo livre ici le point de vue d'un virologue sur les résultats de la conférence de Washington. Plaçant les trithérapies, le « cas Leibowitch » et la mesure de la charge virale dans une perspective historique beaucoup plus large, ce virologue estime qu'on en revient aujourd'hui avec le sida à la « logique classique » du traitement des maladies infectieuses.

UN ENTRETIEN AVEC PIERRE SONIGO*

En tant que virologue, que retenez-vous de la conférence de Washington ?
Si les antiprotéases sont apparues comme la grande nouveauté de Washington, c'est un biais de présentation. La vraie nouveauté scientifique, c'est qu'il faut passer à trois antirétroviraux en association. Et pas forcément les trois de l'essai 247.

A quelle logique répond cette utilisation de traitement combiné, et pourquoi a-t-il fallu tout ce temps pour s'en convaincre ?
L'utilisation des combinaisons multiples dans le traitement des maladies infectieuses relève de l'évidence. On sait très bien que donner des antibiotiques successivement n'a aucun sens, à cause des résistances. Depuis la tuberculose, tout le monde sait qu'il faut en donner plusieurs simultanément. Mais il n'y a pas si longtemps, à la fin des années 80, on n'avait pas de quoi faire les combinaisons d'antirétroviraux en matière de VIH. Simplement parce qu'il n'y avait que l'AZT. Et certains se sont un peu enferrés dans leur logique. Au lieu de dire : *« On n'a pas fait de combinaisons parce qu'on ne pouvait pas les faire »*, on a fait mine de s'interroger sur l'opportunité des bi- puis des trithérapies. Ensuite, un second tournant est intervenu : la mesure de la charge virale est entrée dans les mœurs et dans les techniques. On revient donc aujourd'hui à la logique classique des traitements associés.

Comment expliquez-vous que quelqu'un comme Jacques Leibowitch, qui a conduit l'essai Stalingrad, apparaisse comme un « franc-tireur » dans la recherche clinique en France ?
Jacques Leibowitch s'appuie sur de très belles courbes de virémie, mais la vision d'ensemble manque. On peut évidemment lui reprocher de ne jamais montrer ce qui ne marche pas. Il a d'autant plus tort que cela annulerait la critique qui lui est faite du manque de rigueur. Car ses résultats sont déjà suffisants pour pousser l'investigation. Leibowitch ne fait pas d'essais, il montre des cas. Utiliser contre lui l'argument de la rigueur peut aussi se révéler dangereux. C'est l'exemple du sang contaminé : *« On n'a pas rigoureusement prouvé que le sang contaminé pouvait tuer les hémophiles… »* Par ailleurs, la personnalité de Leibowitch pose un problème à certaines personnes car il n'est pas toujours facile de l'écouter et de le décoder, même quand il a raison. Il fait parfois des sorties qui le déconsidèrent auprès de tout le monde. C'est aussi bête que ça, et ce n'est pas nouveau dans l'histoire de la médecine.

Quels types d'essais vous paraissent adéquats, et pour répondre à quelles questions ?
Pour évaluer les combinaisons, il faut mener de petits essais en ouvert, avec dix patients par exemple, permettant d'identifier rapidement au moins celles qui ne marchent pas. On n'a pas besoin de mesurer les durées de survie avec trois chiffres après la virgule et d'engager 1 000 patients pour ça : si la charge virale revient à sa valeur initiale au bout de six mois, on arrête l'essai, on passe à autre chose. Disons qu'on peut, avec des essais méthodologiquement « peu puissants » – comme ceux que propose Jacques Leibowitch – éliminer les mauvaises combinaisons. Et une fois qu'on a les bonnes, on peut aller vers des essais plus importants. Pourquoi faire des essais lourds, chers et longs avec des combinaisons médiocres ? Même sur un seul patient, on peut avoir la réponse très vite ; si on voit les virémies remonter, il faut le mettre à autre chose. C'est aussi éthique. Sinon, c'est se comporter comme un cancérologue qui prescrirait une cure de chimiothérapie et qui, voyant la moelle toujours envahie de cellules malignes au bout d'un mois, attendrait que le patient soit mort pour être scientifiquement sûr que ça a raté.
Bien sûr, il y a des choses que l'on ne sait pas et auxquelles on ne répondra pas de cette façon. Combien de temps faut-il laisser les gens sous traitement ? Peut-on baisser les doses journalières ? Y a-t-il des toxicités à long terme ? Toutes ces questions, qui déterminent le nombre de patients qui pourront vraiment profiter de ces traitements, ne sont pas réglées. On peut se demander aussi ce que ces réductions de charge virale mesurée dans le sang signifient en réalité. Quand la charge virale devient indétectable, est-ce une simple rémission ou peut-on espérer une guérison complète ? Quand on aura répondu à ces questions, et que la meilleure combinaison aura été trouvée, il faudra traiter tôt, si possible en primo-infection. D'ici là, il faut laisser les gens « naïfs » sans traitement, le plus longtemps possible.

La réduction de la charge virale peut-elle être poussée jusqu'à l'élimination totale du virus ?
Au décours de la primo-infection, quand la réponse immune commence à grimper en force, la charge virale diminue beaucoup. L'organisme contrôle donc une grande partie de la réplication virale. Si on donne un petit coup de pouce médicamenteux, qu'on aide l'organisme, on peut créer une synergie entre la réponse immune et l'action des molécules antirétrovirales. Cette hypothèse est tout à fait acceptable. Et elle peut prendre des formes diverses. On pense par exemple que quand la résistance survient au 3TC, les enzymes qui répliquent le virus deviennent aussi plus fiables, qu'elles font moins d'erreurs ; donc, le virus va moins varier sous la pression du 3TC. Si le virus varie moins, l'organisme aura beaucoup plus de facilité à s'en débarrasser. Va-t-on arriver à l'éradication ? Franchement, on ne peut pas le dire. Mais c'est déjà bien si les gens ne tombent pas malades.
Je vais mettre en place des expériences chez l'animal pour éclaircir les questions suivantes : quand les virémies deviennent indécelables avec les techniques actuelles, qu'est-ce que ça veut dire en termes de virus ? En reste-t-il ? Et en termes de contagiosité ? Mais certains types de manipulations sont impossibles chez l'homme. Chez l'animal, on peut imaginer d'utiliser les mêmes combinaisons pendant six mois, pour faire ensuite certaines observations : transfuser massivement le sang d'un animal à un autre, par exemple, ou encore biopsier les organes et regarder s'il reste du virus. Les vétérinaires sont prêts, il faut encore définir les doses chez l'animal, les protocoles, etc. Aujourd'hui, on ne sait pas si une charge virale plasmatique à zéro veut dire qu'il n'y a plus de virus. On en revient aux problématiques de la leucémie. En particulier, y aura-t-il des foyers de virus dormants qui persisteront, dans des organes « sanctuaires » comme le cerveau, par exemple ? Ce sont de nouveaux problèmes, que nous aurons du mal à résoudre.

Propos recueillis par **T. D.** et **LdV**

** Directeur de recherche à l'institut Cochin de génétique moléculaire (CNRS, unité 415).0*

L'hypothèse d'un traitement stabilisant : tentative d'exploration d'un scénario

Quelles pourraient être les conséquences épidémiologiques, économiques et sociales de la mise au point d'un traitement stabilisant l'infection, de type tri ou quadrithérapie antivirale ? Exploration d'un scénario mis à plat, parmi d'autres, dans l'étude « Sida 2010 ».

L'ESPOIR suscité par les résultats des trithérapies incluant les nouvelles molécules antiprotéases incite, sinon oblige, à la prospective. Par les hasards du calendrier, il se trouve que cette actualité thérapeutique coïncide avec la sortie du rapport de l'étude Sida 2010. 2010 ? Ce terme, assez lointain pour évoquer les calendes grecques, trahit sans doute le souci des promoteurs de cette étude, à laquelle ont collaboré une soixantaine de spécialistes de tous horizons (1), de la déminer d'enjeux palpables à court terme. Ce faisant, l'analyse perd de son acuité pour aboutir à des scénarios trop abstraits pour ne pas décevoir l'intérêt et frustrer la curiosité d'un lecteur trop peu renseigné pour savoir lire entre les lignes, déceler certains messages d'actualité codés et deviner qui en sont les inspirateurs. Reste l'utilité d'un travail consistant à tout mettre à plat pour détailler les questions clefs qui se posent à propos de chacun des facteurs interagissant sur l'épidémie (contexte social, environnement mondial, recherche, vie des personnes atteintes, effort financier, prévention, dépistage, accès aux soins, etc.).

Pour l'heure, on est tenté d'explorer plus avant et plus précisément le premier des six scénarios esquissés par l'étude, intitulé : *« Un traitement stabilisant »* (avec la mention : *« scénario jugé très probable »*). On retiendra donc l'hypothèse, en se gardant de la dater, de la mise au point d'un traitement permettant d'allonger très significativement la période asymptomatique de l'infection par le VIH, tendant ainsi à rapprocher cette pathologie de l'hépatite, voire de la tuberculose. Par définition, cette hypothèse exclut l'existence d'un vaccin préventif, comme celle d'un traitement simple à manier, de type antibiotique, qui permettrait, à très peu de frais et en très peu de temps, d'éradiquer systématiquement l'infection chez toutes les personnes contaminées par le VIH. En bref, on supposera qu'un effet bénéfique important et durable puisse être obtenu par l'administration d'un cocktail de molécules antivirales disponibles sur le marché, et donc accessibles dans les conditions normales de notre système de soins.

Par définition, cette hypothèse exclut l'existence d'un vaccin préventif, comme celle d'un traitement simple à manier, de type antibiotique.

■ Impact sur la dynamique de l'épidémie

Rappelons que, en France comme dans la plupart des autres pays occidentaux, l'épidémie est supposée être dans une phase de stabilisation. Dans le modèle de référence de la direction des Hôpitaux, le nombre de nouvelles contaminations est, depuis 1993-1994, équivalent et, dès 1995-1996, inférieur au nombre de décès annuels causés par le sida. Selon René Demeulemeester, du bureau prospective de la DGS, l'impact épidémiologique d'un traitement stabilisant serait, toutes choses égales par ailleurs, nul. Ceci parce que l'augmentation du nombre de séropositifs vivants serait équilibrée par la moindre transmissibilité du virus (cette dernière hypothèse étant fondée sur l'observation de l'efficacité relative de l'AZT pour diminuer le taux de transmission materno-fœtale). Jean-Baptiste Brunet insiste beaucoup plus sur cette moindre infectivité (elle-même corrélée à la diminution de la charge virale) que pourrait induire le traitement chez les séropositifs pour estimer qu'il contribuerait à réduire l'épidémie. On peut tout de même se demander si l'existence même d'un traitement stabilisant, diminuant la dangerosité de la maladie, ne serait pas susceptible de favoriser un relâchement des comportements de prévention. Non, répondent à l'unisson Jean-Paul Moatti, René Demeulemeester et Jean-Baptiste Brunet. Mais les avis divergent si on pousse un peu le raisonnement : *« Seul un traitement curatif pourrait faire baisser la garde vis-à-vis du risque de contamination »*, estiment en effet les premiers, confirmant une éventualité évoquée dans la première mouture du troisième scénario de l'étude Sida 2010 (*« Le sida guéri »*) : *« L'existence d'un traitement efficace et accessible à tous ne va-t-elle pas favoriser un abandon des comportements de prévention et une reprise de l'épidémie, comme cela a été le cas pour la syphilis après la découverte du traitement par antibiotique ? »* Pour Jean-Baptiste Brunet, cet exemple est tout simplement mal choisi : *« Il n'y a pas eu de regain de syphilis après la découverte du traitement. »* Le fort rebond de MST, observé vingt ans après, s'expliquerait par une évolution sensible du corps social à l'égard de la sexualité. Précisément, il admet qu'un scénario possible en ce qui concerne le sida dans le cas d'un traitement curatif de type antibiotique (hypothèse qui, rappelons-le, n'est pas la nôtre) serait celui d'une *« nouvelle vague de révolution sexuelle, porteuse de MST »*.

■ Coût de la prise en charge

Un traitement stabilisant aura pour premier effet d'augmenter la « file active » des patients, parce que ceux qui se savent atteints voudront accéder au traitement, et que le dépistage deviendra suffisamment attractif pour diminuer très sensiblement le nombre de ceux qui sont aujourd'hui infectés sans vouloir ou pouvoir le savoir. Mais cette augmentation du nombre de patients suivis se traduira, par hypothèse, par une plus grande activité ambulatoire et une moindre activité hospitalière, la seconde étant plus onéreuse que la première. Ceci explique que, dans le modèle établi pour l'étude Sida 2010, la courbe du coût total de la prise en

Le Journal du sida

La lettre n°13

Supplément au Journal du sida n° 83 - mars 1996

Sommaire

Ci-dessous : Conserver au mieux les médicaments ■ p. II : Une consultation VIH et nutrition à l'institut Alfred-Fournier ■ p. III : Vivre avec un cathéter • « Infoperf », un numéro vert pour les soignants • La vie à l'hôpital ■ p. IV : Paroles, la chronique de Didier Lestrade

Conserver au mieux les médicaments

Mal utilisés ou mal conservés, les médicaments peuvent s'altérer ou receler des germes. Pour éviter ce type de problème, quelques précautions sont à respecter.

Les médicaments sont des compositions aussi complexes que fragiles. Elaborés à partir de mélanges de principes actifs (environ six mille dans la pharmacopée allopathique) et d'excipients qui leur donnent forme, ils sont en principe d'une qualité irréprochable à la sortie du laboratoire. Ensuite, tant l'utilisation qui en est faite que les conditions de stockage sont susceptibles de modifier leurs caractéristiques pharmacologiques. Ces perturbations peuvent être *grosso modo* classées en deux catégories : la contamination par des germes extérieurs et les problèmes de stabilité des produits.

• Contamination par des germes extérieurs

- Sirops : à l'exception de ceux destinés aux diabétiques, ils contiennent du sucre (180 mg pour 100 g), dont une des fonctions est d'améliorer la stabilité du produit. Une fois ouvertes, ces préparations ne peuvent être conservées plus de quelques semaines : des germes risquent de s'y développer, et cela d'autant plus rapidement que le médicament a été consommé directement à la bouteille. Pour limiter les risques, il faut utiliser une cuillère et bien reboucher le flacon après chaque prise.

- Collutoires et aérosols : afin d'éviter que des microbes n'envahissent le produit, il convient de désinfecter soigneusement l'embout après chaque pulvérisation. ***(Suite en page II)***

ARCAT SIDA

(Suite de la page I) A la fin du traitement, il est préférable de ne pas les conserver dans sa pharmacie. En effet, après plusieurs pulvérisations, le gaz contenu dans le flacon diminue et la posologie devient alors difficile à contrôler.

- Gouttes nasales et auriculaires : elles posent le même problème de contamination que les collutoires et nécessitent donc des précautions de désinfection similaires. Les collyres ont une durée de vie très courte : une fois le flacon ouvert, le produit doit généralement être utilisé dans les dix à quinze jours qui suivent.
- Produits pour inhalation nasale : les solutions en flacon, souvent à base d'alcool, se conservent bien une fois ouvertes. Sauf si leur emballage a été abîmé, les comprimés effervescents sous *blister* (alvéole unidose) ne posent pas de problème de contamination.
- Pommades et crèmes en pot : ces produits sont rapidement contaminés par les doigts. Mieux vaut ne pas les réutiliser après le traitement initial.

• Problèmes de stabilité

- Pommades et crèmes en tube : elles se conservent bien, pourvu qu'elles soient à l'abri de la chaleur. Quelques émulsions peuvent toutefois se « casser » ; leurs composants forment alors deux textures distinctes (par exemple un liquide et une pâte épaisse). Le produit a dans ce cas perdu sa stabilité et ne doit plus être utilisé.
- Comprimés effervescents : ils doivent être conservés au sec. La plupart d'entre eux sont conditionnés dans des tubes fermés par un bouchon qui absorbe l'humidité, les autres étant présentés sous forme de *blister* unidose. Dans les deux cas, la protection peut devenir insuffisante si, par exemple, le tube a mal été rebouché, ou si la pellicule recouvrant le *blister* s'est rompue. Le comprimé risque alors de se dégrader, entraînant une modification de son aspect. Dans ce cas, il est préférable de ne pas l'absorber.
- Gélules : lorsqu'elles sont présentées en vrac dans un pot, il faut veiller à bien reboucher ce dernier après usage pour éviter les dégradations dues à l'humidité ou à l'air. La gélatine qui enveloppe chacune des gélules risque, sinon, de se ramollir ou, au contraire, de devenir cassante, interdisant alors leur emploi.
- Suppositoires, ovules : ces préparations craignent la chaleur, qui les fait fondre et altère leur stabilité. Certains médicaments peuvent être conservés au réfrigérateur. Les produits dont l'enveloppe est abîmée ne doivent pas être utilisés.

Il existe par ailleurs certaines règles d'utilisation des médicaments à respecter, quels qu'ils soient :

– ne pas prendre de médicaments dont la date de péremption est dépassée ;
– ne pas utiliser sans avis médical une préparation qui a perdu son emballage (sur lequel figure la date de péremption), ou sa notice explicative (qui comprend des informations sur la posologie, les contre-indications et les effets indésirables) ;
– vérifier sur la notice les conditions de conservation du produit ;
– ne pas utiliser un médicament dont l'aspect a changé ;
– ne pas réutiliser un médicament prescrit pour un traitement précis sans l'avis d'un médecin… et encore moins le recommander à un tiers ;
– procéder tous les six mois à une « révision » de sa pharmacie personnelle afin d'écarter les médicaments ouverts ou périmés.

Nathalie Chahine
et **Bénédicte Dupuy**

Et pour les antirétroviraux ?

La plupart des médicaments prescrits aux personnes infectées par le VIH se présentent sous la forme de comprimés ou de gélules. Les modalités générales de leur conservation sont identiques à celles des autres préparations. Quelques-uns requièrent cependant des précautions particulières. Ainsi, il est bon de savoir que le sirop d'AZT – zidovudine, Retrovir® – (forme pédiatrique), qui est parfois prescrit aux adultes, se conserve trois ou quatre jours seulement après l'ouverture du flacon ; au-delà, on ignore s'il conserve sa stabilité. Si les gélules d'AZT sont bien protégées à l'abri de leur *blister* individuel, les autres médicaments antirétroviraux sont conditionnés en vrac dans des flacons. Il convient donc de se servir lors de chaque prise après s'être lavé les mains, d'éviter de sortir et de manipuler un grand nombre de comprimés chaque fois, et de bien reboucher le flacon. Certains flacons comportent également un bouchon de coton, qui a pour but de limiter les mouvements des comprimés à l'intérieur. Celui-ci peut se salir au cours des manipulations ; mieux vaut alors le jeter, et éviter de le remplacer par du coton provenant de sa propre pharmacie.

Que faire des médicaments périmés ?

Il est recommandé de ne pas jeter à la poubelle les flacons ou plaquettes de médicaments entamés, ceux dont la notice ou l'emballage ont été perdus, et enfin ceux dont la date limite d'utilisation est dépassée. Outre les problèmes d'environnement que peut poser la toxicité de certaines préparations, ce geste peut mettre des produits actifs à la disposition d'un tiers. Il est donc préférable de les remettre à un pharmacien. Celui-ci sera en effet en mesure de les trier. Les médicaments encore utilisables seront envoyés à des associations d'aide aux pays en développement, les autres seront incinérés dans un centre spécialisé de traitement des déchets.

A quoi correspond la durée d'utilisation d'un médicament ?

L'élaboration de la date de péremption est le fruit d'études menées par le fabricant sur la stabilité du principe actif et sur la forme pharmaceutique terminée. Ces essais obligatoires font partie du dossier que dépose le laboratoire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) de chaque médicament. Ils consistent à étudier les interactions entre le ou les produits actifs, excipients et contenants du produit, le mode de fabrication et l'influence des conditions de conservation sur la stabilité du produit (humidité, éclairage, chaleur, oxygénation). Ainsi, la date de péremption indique soit la période pendant laquelle le produit a conservé son intégrité, soit – quand l'étude n'a pas permis d'observer de dégradation – le laps de temps durant lequel les travaux ont été conduits.

Une consultation VIH et nutrition à l'institut Alfred-Fournier

Depuis le mois de juin 1995, l'institut Alfred-Fournier a ouvert une consultation de nutrition pour les personnes infectées par le VIH. Animée par un médecin nutritionniste et une diététicienne, celle-ci a pour but d'apporter une aide nutritionnelle adaptée à l'état de santé des patients. Dans la majorité des cas, les personnes viennent en consultation pour des problèmes de perte de poids, de perturbation de l'appétit, de diarrhées. La première consultation se déroule généralement en présence du médecin, qui fait une évaluation clinique du trouble, et de la diététicienne qui effectue un bilan alimentaire. Les conseils varient ensuite au cas par cas. Pour les personnes asymptomatiques, ils ont essentiellement pour but d'éviter la perte de poids en rectifiant les erreurs alimentaires, en augmentant les apports en calories et en protéines. Les personnes malades ou très dénutries sont le plus souvent adressées par leur médecin traitant pour l'infection par le VIH, à qui un bilan est ensuite adressé. Les consultations ont lieu les lundi et mercredi de 13 h 30 à 17 h 30, le mercredi de 8 h 30 à 17 h 30. L'institut Alfred-Fournier possède également un dispensaire spécialisé dans le traitement des maladies sexuellement transmissibles et un centre de dépistage anonyme et gratuit pour le VIH.

N. C.

Institut Alfred-Fournier, 25 boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris.
Tél. : 40 78 26 77

Vivre avec un cathéter

L'association Act Up-Paris a récemment publié un document d'information consacré aux cathéters centraux. Indispensables à l'administration de certains traitements (contre les infections à cytomégalovirus ou les problèmes de dénutrition, par exemple), les cathéters sont une source fréquente d'angoisse. La présence d'un corps étranger dans l'organisme, les désagréments et les risques que cela entraîne, la signification de la mise en route d'un traitement lourd, la pose et la dépose des perfusions constituent autant d'interrogations et de problèmes pratiques. Le document élaboré par Act Up-Paris y répond d'une manière précise et accessible. Sont ainsi présentés les différents types de cathéters, leurs avantages et leurs inconvénients respectifs, les précautions à respecter au cours des soins, ainsi que les risques d'infection. Les auteurs développent également la question de «l'auto-soin», soit la prise en charge par le patient de la pose et, plus souvent, de la dépose des perfusions, permettant ainsi une plus grande autonomie vis-à-vis du traitement. Ils insistent également sur l'importance du dialogue avec l'équipe soignante, autant en ce qui concerne le choix du type de cathéter à implanter que dans la gestion des soins. Ce document est donc conseillé à tous ceux et celles à qui l'implantation d'un cathéter est proposée ou qui vivent déjà avec.

F. F.

«Les cathéters centraux», document disponible auprès de l'association Act Up-Paris, BP 287, 75525 Paris Cedex 11.
Tél. : 48 06 13 89 • Fax : 48 06 16 74

«Infoperf» : un numéro vert pour les soignants

Comment programmer une pompe à perfusion ? Avec quel diffuseur tel antibiotique est-il compatible ? Combien de temps une molécule reste-t-elle stable dans le réservoir ? Les soignants qui prennent en charge des personnes perfusées à domicile peuvent avoir les réponses à ces questions en appelant un numéro vert créé en janvier 1996 par la société Orkyn.
Animée par une pharmacienne et des infirmières conseils, cette ligne téléphonique a pour but d'apporter aux équipes soignantes et aux patients des informations pratiques concernant l'utilisation du matériel employé pour les perfusions, mais aussi sur des questions administratives (modalités de remboursement par exemple) ou d'ordre plus général (documentation, renseignements sur de nouvelles molécules thérapeutiques, actualité des congrès). Les répondants peuvent également transmettre des demandes urgentes de matériels ou de dépannage à l'agence commerciale la plus proche du domicile du patient.

Infoperf Orkyn, numéro vert : 05 350 450.
Du lundi au vendredi, 8 h-19 h 30.

«Faites une bonne affaire, faites une bonne action»
Des produits de luxe à prix réduit
Braderie de l'Officiel au profit d'Arcat-sida
Les 31 mai, 1er et 2 juin 1996
Espace Carole-Debona
9, place des Petits-Pères, 75002 Paris

LA VIE À L'HÔPITAL

Les titres et fonctions des assistantes sociales

Réalisée en collaboration avec l'association La Plage, cette rubrique décrypte chaque mois l'univers hospitalier. Pour ce numéro, voici un petit guide pratique consacré aux fonctions et responsabilités des assistantes sociales.

On parle d'elles au féminin car la profession est dominée par les femmes. Par exemple, sur les 585 assistants sociaux que compte l'Assistance Publique de Paris, seuls 29 sont des hommes. Chaque service hospitalier dispose d'une assistante sociale, voire de deux quand l'activité est importante. L'une répond alors aux demandes des personnes qui viennent en consultation, la seconde prenant en charge les patients présents en hôpital de jour et en hospitalisation.
L'assistante sociale travaille en liaison étroite avec l'équipe soignante et les médecins, assistant parfois aux réunions de travail du service. Avec l'extérieur, elle travaille en réseau, c'est-à-dire avec les assistantes sociales du secteur, les services d'aide sociale à l'enfance et les associations.
Elle dispose d'un bureau dans le service et reçoit aux heures ouvrables (9 h-17 h), ces horaires pouvant être étendus quand un problème urgent doit être résolu. Quand un patient hospitalisé ne peut se déplacer, l'assistante sociale se rend à son chevet. Elle peut aider à résoudre toutes sortes de problèmes : réouverture de droits, recherche d'hébergement ou d'aides financières, démarches auprès de l'employeur, constitution de dossier pour percevoir des indemnités journalières, obtention d'une AAH (allocation adulte handicapé). C'est à elle que l'on fait appel pour organiser un séjour dans une maison de convalescence ou de postcure, ou pour obtenir des aides à domicile.
L'assistante sociale est là également pour prévoir l'avenir des enfants d'une famille en difficulté, ou pour organiser leur hébergement pendant l'hospitalisation d'un parent qui en a la garde. Elle peut également engager des processus de sauvegarde de justice et de tutelle temporaire, et même – c'est certes assez rare – se rendre à la mairie pour solliciter d'un officier d'état civil qu'il enregistre un mariage à l'hôpital.
Les assistantes sociales sont toutes diplômées d'un institut de formation en travail social, qui reçoit sur concours et délivre un diplôme d'Etat au terme de trois ans d'études. Après quoi elles peuvent s'orienter vers le secteur privé (services sociaux des entreprises), administratif (caisses d'allocations familiales, mairies, écoles, hôpitaux, dispensaires, centres de sécurité sociale, Direction des affaires sanitaires et sociales). Après avoir exercé quelques années, elles peuvent devenir assistantes sociales-chefs en se présentant à un autre concours.

Nathalie Chahine et **Frédérique Mignot***
* Infirmière au Centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard, trésorière de l'association La Plage.

• **La Plage,** hôpital Bichat-Claude-Bernard, service du Pr Coulaud, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris - Tél. : 40 25 88 85

PAROLES

Journaliste et fondateur de l'association Act Up-Paris, Didier Lestrade nous livre chaque mois la chronique de ses pensées et ses humeurs.

Revue de presse

Comment ne pas revenir ici sur l'affaire du mois, sinon du trimestre : les antiprotéases ? Il ne s'agit pas de décrire une situation complexe qui sera, je n'en doute pas, amplement analysée dans les pages de ce numéro du *Journal du sida*. Mais il est intéressant d'insister sur le serpent de mer de la lutte contre le sida en France : la médiatisation de l'affaire par certains médias. Cela a commencé dès le lendemain de la conférence de Washington. Avec un titre : *« Trois molécules unies contre le sida »*, Eric Favereau, dans *Libération*, balançait avec tambours et trompettes les résultats préliminaires sur les trithérapies comportant une antiprotéase. Le fait que ces antiprotéases soient pratiquement absentes du territoire français (à part pour quelques patients déjà enrôlés dans quelques essais, en attendant un hypothétique accès compassionnel) ne l'a pas effrayé. Est-ce donc là la réponse à la détresse de milliers de malades ? Il suffirait simplement pour eux d'attendre que ces combinaisons fassent effectivement partie du suivi thérapeutique de tout malade – c'est-à-dire plus tard.

Dans les semaines qui suivirent, Eric Favereau affina ses informations : interviews de Christine Katlama, puis de Jacques Leibowitch, puis d'Hervé Gaymard, du ministère de la Santé. Tout roule. Ces combinaisons vont faire exploser le budget des pharmacies des hôpitaux, le calendrier des compassionnels pour les antiprotéases d'Abbott et de Merck reste joyeusement flou – mais tout roule. Pour en arriver aux articles des 27 et 28 février, où il laisse entendre que les associations de lutte contre le sida se sont trompées de cible en attaquant le laboratoire Abbott et le Conseil national du sida qui a eu le malheur de préconiser un tirage au sort pour l'attribution de ces produits. Une question : à qui fallait-il s'en prendre, alors ? A un secrétaire d'Etat à la Santé en qui personne n'a confiance ? A l'ANRS qui, de toute façon, dépend tout autant des stocks d'Abbott que les malades ? A un chercheur caractériel qui a réussi à trouver la formule miracle et qui a beau jeu d'avoir des rapports privilégiés avec Abbott ? Ou plutôt à un laboratoire pharmaceutique sur le point d'obtenir son AMM aux Etats-Unis pour une antiprotéase et qui n'offre que cent places de compassionnel en France alors que les associations de lutte contre le sida l'avaient prévenu, trois mois à l'avance, des risques d'effet d'annonce sur des résultats qu'on savait prometteurs ? Fallait-il frapper Merck avant Abbott, ou Abbott avant Merck, ou les deux à la fois ? Qu'avions-nous à faire ? Attendre les bras croisés que le temps passe, laissant le laboratoire imposer un prix exorbitant sur un produit que la tambouille médiatique a rendu si célèbre ?

Déjà, il y a quelques mois, Eric Favereau était pratiquement le seul journaliste à devancer l'embargo sur les résultats de Delta. Le voici de nouveau à mener à sa façon la communication sur un produit, donnant la part belle aux médecins, notant d'une manière anecdotique l'avis des associations de lutte contre le sida, qui prennent pourtant la peine de le noyer de communiqués de presse pour lui expliquer les vraies difficultés du sujet. Depuis six ans, je me pose toujours la même question : à quand une véritable information sur le sida dans le journal qui avait su, à l'aube de la mobilisation contre l'épidémie, être une tribune de la prévention et de la solidarité ?

Didier Lestrade

La Lettre du Journal du sida, supplément du Journal du sida, mensuel édité par le **Civis** *et* **Arcat-sida - Président, Directeur de la publication et de la rédaction :** *Frédéric Edelmann* • **Rédacteur en chef :** *Laurent de Villepin* • **Rédacteur en chef adjoint :** *Franck Fontenay* • **Directeur médical :** *Jean-François Chambon* • **Ont collaboré à ce numéro :** *Nathalie Chahine, Bénédicte Dupuy, Frédérique Mignot* • **Edition déléguée :** *EFA, 50 rue de Paradis, 75010 Paris - Tél. : 44 83 61 81* • **Impression :** *Octus, 6, rue de Jarente, 75004 Paris* • **Routage :** *Presse d'aujourd'hui : BP 90, 75961 Paris Cedex 20* • **Commission paritaire :** *70976* • *Dépôt légal à parution* **ISSN :** *1153-0863*
© Civis, Arcat-sida

Bulletin d'abonnement au *Journal du sida*

ABONNEMENT ANNUEL	FRANCE	DOM/TOM-ETRANGER
❑ Individuel (1)	❑ 390 F	❑ 550 F
❑ Institutions (2)	❑ 500 F	❑ 650 F
❑ Etud., chômeurs, RMI (2)	❑ 190 F	❑ 290 F
❑ Abonnement de soutien	❑ 1 000 F et plus	

Etudiants, tarifs réduits et particuliers : joindre règlement à la commande.
(1) Des conditions spéciales peuvent être accordées aux personnes qui en font une demande motivée.
(2) Sur justificatif.

Nom (en majuscules) .....
Adresse .....
Pays ..... Tél .....
❑ Je vous adresse un chèque de ..... à l'ordre d'Arcat-sida.
❑ Je vous enverrai le chèque après réception d'une facture.

Le Journal du sida, 13 bd de Rochechouart 75009 Paris • Tél. : 49 70 85 90
A retourner à Arcat-Sida diffusion - BP 90
75961 Paris Cedex 20, France. Tél. : 43 66 25 41 - Fax : 43 66 78 60

POUR RENCONTRER ARCAT-SIDA

Tous les premiers jeudis de chaque mois à 19 h, se tiennent des réunions d'information sur l'actualité de l'épidémie et les activités d'Arcat-sida, ouvertes à toutes les personnes intéressées et particulièrement à celles qui veulent s'engager dans la lutte contre le sida en devenant volontaires de l'association.

Rens. : 49 70 85 90

charge hospitalière, dans l'hypothèse d'un traitement stabilisant, se confonde presque, pendant deux ou trois ans, avec celle du *statu quo* thérapeutique, avant de s'établir à un niveau légèrement inférieur dans les années suivantes. Mais ce modèle est décidément très théorique. En réalité, la question qui se pose dès aujourd'hui est le coût des médicaments et dans quelle mesure ce coût peut être compensé par le bénéfice clinique qu'ils apporteront. Compte tenu des informations dont on dispose à l'heure actuelle (2), il semble raisonnable d'estimer à 60 000 F par an et par patient (soit 150 F par jour) le coût d'une tri ou quadrithérapie antivirale. Si l'indication de ce traitement concernait uniquement les 20 000 patients sous le seuil des 200 T4, il reviendrait donc en année pleine à un milliard de francs. Si le traitement devait être administré de façon plus précoce (hypothèse assez probable), l'équation serait de 2 milliards par an pour 40 000 patients et de 4 milliards pour 80 000 patients, ce qui est le nombre maximal de personnes à envisager. Tous ces chiffres sont à comparer aux quelque 200 millions de francs qu'ont coûté les molécules antivirales en 1995 (163 MF en 1994) et à évaluer au regard du coût total des crédits hospitaliers dévolus au sida en 1996, soit 3,5 milliards de francs.

« A court terme, il y aura donc forcément une augmentation des coûts de la prise en charge », estime Jean-Marc Nadal de la Mission sida (direction des Hôpitaux) – même si, encore une fois, on ne doit pas procéder qu'à des additions, mais aussi à des soustractions pour tenir compte du bénéfice clinique apporté par le traitement. Si l'on raisonne à moyen terme, la principale inconnue reste le temps d'administration du traitement d'attaque, par hypothèse lourd et cher, auquel devrait logiquement se substituer au bout de trois, six ou douze mois un traitement d'entretien plus léger et moins onéreux. Néanmoins, on peut penser qu'en toute hypothèse, le bénéfice clinique pour les patients coïncidera à moyen terme avec un bénéfice financier, au chapitre des dépenses de santé supportées par la nation au titre du sida (sans parler des coûts indirects, très difficiles à évaluer). Ce point apparaît utile à souligner pour parer aux contre-effets sur l'opinion publique des déclarations incessantes des uns et des autres sur le coût des traitements ; déclarations qui peuvent laisser penser que la charge financière du sida représenterait un fardeau toujours croissant et « inégalitaire » eu égard aux restrictions imposées dans les autres pathologies.

La question qui se pose dès aujourd'hui est le coût des médicaments et dans quelle mesure ce coût peut être compensé par le bénéfice clinique qu'ils apporteront.

■ Equilibre mondial

Un traitement stabilisant renforcerait les clivages actuels qui dessinent non pas une mais deux épidémies. Bien entendu, le coût de ce traitement sera prohibitif pour les malades des pays pauvres. *« Il est bien que l'on réclame des antiviraux pour l'Afrique, mais pourquoi pas aussi et d'abord des vaccins ou des antibiotiques ? Combien de milliers de morts d'enfants et d'adultes du tiers-monde causées par la rougeole et le paludisme, que l'on sait pourtant très bien prévenir et soigner pour pas très cher ? D'autre part, des antibiotiques contre les MST pourraient contribuer à réduire la diffusion de l'épidémie,* contextualise avec à-propos Jean-Baptiste Brunet. *Cela dit, il est vrai que le sida rend bien visible le fossé des injustices criantes recouvertes d'hypocrisie entre pays riches et pauvres ; il peut peut-être ainsi aider à le combler. »*

■ Politique sanitaire et représentations sociales

Dans leur analyse des résultats de l'enquête KABP, Jean-Paul Moatti et coll. relevaient dans l'opinion une demande accrue de contrôle social à l'égard des personnes atteintes (3). Poussant les hypothèses et le raisonnement, nous estimions nous-mêmes dans ces colonnes (4) qu'un traitement stabilisant pourrait faire basculer le relatif consensus vertueux et humanitaire forgé autour du sida, transformant le regard que la société porte sur la maladie et les malades – la dimension compassionnelle se réduisant pour laisser libre cours aux attitudes de défiance et de discrimination à l'encontre des personnes atteintes et, au-delà, des groupes les plus touchés. Jean-Baptiste Brunet s'inscrit en faux contre cette analyse, indiquant que *« les mesures draconiennes contre les MST datent d'après la découverte de la penicilline »*. Pourtant, chacun de son côté, Didier Jayle (5) et Jean-Paul Moatti s'inquiètent du danger de vouloir *« faire le bien des gens, sans leur demander leur avis et éventuellement contre leur gré »*, danger qui pourrait se concrétiser par des mesures contraignantes en matière de dépistage et de soins. On peut penser qu'un traitement stabilisant réactivera les pressions en faveur du dépistage obligatoire, mais aussi qu'il coïncidera avec la mise au point et la disponibilité d'auto-tests de dépistage, ce qui complexifierait encore les termes du débat récurrent sur la question.

Si l'on observe déjà une remédicalisation du sujet sida, un traitement stabilisant signifiera-t-il un retour à la toute-puissance du pouvoir médical, selon la formule consacrée ? – toute-puissance reconquise au détriment des acquis de la « culture sida » que sont le rôle d'acteur reconnu aux personnes atteintes, la prise en compte des dimensions sociales et éthiques dans le suivi des personnes et l'investissement du champ de la prévention, de la santé publique et de la politique par des associations aux profils novateurs. Sur ce point, Jean-Paul Moatti envisage trois scénarios : une normalisation à la tchécoslovaque (les chars russes à Prague en 1968) signifiant l'application de mesures sanitaires contraignantes et répressives face à l'épidémie, une banalisation progressive du noyau sida qui rentrerait dans le rang des autres pathologies, et, enfin, une exportation du modèle sida contribuant à transformer les standards généraux des politiques et pratiques en matière de santé.

Ce sera le dernier défi lancé aux acteurs de la lutte contre le sida, mais pas le moins symbolique, eu égard aux valeurs attachées à ce combat et à la mémoire des disparus dont plusieurs ont exprimé l'idée que la fatalité du sida ne recouvrait ni de sens immanent ni de nécessité, mais *« qu'au moins, cette hécatombe puisse servir à quelque chose »*.

Laurent de Villepin

Notes :

(1) Autour des chargés de mission des bureaux concernés du ministère de la Santé, se sont réunis des chercheurs, médecins et intervenants liés à divers organismes publics ou associatifs.

(2) A titre indicatif, un traitement par AZT revient environ à 45 francs par jour, et le prix de l'indinavir a été fixé à 12 dollars (60 francs) par jour aux Etats-Unis. Les molécules antivirales sont uniquement achetées et délivrées par la réserve hospitalière, ce qui laisse aux laboratoires la liberté de fixer leurs prix, sans le cadre habituel de négociation avec les autorités publiques que constitue la Commission économique (à ne pas confondre avec la Commission de transparence, chargée de l'évaluation médicale du médicament).

(3) Voir *le Journal du sida* n° 80-81, p. 8-13.

(4) Voir *le Journal du sida* n° 80-81, p. 5.

(5) Voir *le Journal du sida* n° 80-81, p. 39-42.

ETATS-UNIS

Conservateurs et activistes s'opposent sur la réforme de la FDA

La Food and Drug Administration (FDA), référence dans le monde entier pour tout ce qui concerne l'enregistrement et la commercialisation des produits pharmaceutiques, fait l'objet d'une tentative de réforme de la part de la majorité républicaine du Congrès des Etats-Unis. Puissamment soutenue par les laboratoires pharmaceutiques, cette réforme est combattue par une coalition d'associations défendant les patients. Récit d'un bras de fer aux enjeux énormes.

AU DÉBUT des années sida, lorsqu'on n'imaginait pas encore l'extension désastreuse de l'épidémie, les activistes impliqués dans la lutte contre le sida incitaient déjà la FDA (Agence fédérale de contrôle des aliments et des médicaments), qui a pour mission de tester, gérer et promouvoir les médicaments, à réagir plus rapidement et plus humainement à l'urgence du sida, problème critique de santé publique. Le 11 octobre 1988, des milliers d'activistes des quatre coins des Etats-Unis se rendirent au quartier général de la FDA à Rockville (Maryland). Ils exigeaient que les nouvelles thérapies soient autorisées plus vite et attiraient l'attention du public sur la lenteur glaciale de cette bureaucratie fédérale. Depuis huit ans, les activistes continuent d'examiner minutieusement l'activité de la FDA en matière de sida, siégeant au sein de ses commissions consultatives, publiant des rapports critiques sur ses activités et remportant, chemin faisant, de nombreuses victoires.

Les médicaments destinés au sida sont aujourd'hui autorisés plus rapidement et les personnes atteintes y accèdent plus tôt qu'on aurait pu l'imaginer il y a seulement quelques années. Parce que les activistes ont exercé des pressions sur la FDA et émis auprès d'elle des idées constructives, celle-ci a pu jouer un rôle pionnier dans l'accélération des procédures d'autorisation et les programmes d'accès précoce aux médicaments. Au cours des dernières années, les efforts des activistes ont été sans conteste couronnés de succès. Le saquinavir, premier de la nouvelle génération des inhibiteurs de la protéase, a été autorisé en trois mois, ce qui constitue un record. Certes, tout n'est pas parfait à la FDA, mais l'agence a fait des progrès substantiels. Cependant, les activistes ont encore beaucoup à faire sur le plan réglementaire ; par exemple, sur la manière d'utiliser au mieux les procédures d'autorisation accélérée tout en s'assurant que les informations disponibles sur telle ou telle molécule soient complétées par des études postmarketing.

Les organisations politiques de droite, généreusement subventionnées par les industriels, sont également passées à l'offensive.

Après l'écrasante victoire des Républicains lors des élections au Congrès américain en 1994, les nouveaux congressistes se sont immédiatement attaqués à la question de la réforme de la FDA, considérant qu'il s'agissait d'une des priorités les plus urgentes. Accusant la FDA de lenteurs assassines et de bureaucratie inepte, le nouveau Congrès a, au cours de ses débats sur la FDA, adopté pour une large part le vocabulaire polémique des activistes du sida. Mais la ressemblance entre congressistes et activistes s'arrête à cette rhétorique. Les activistes ont contribué à la mise en place d'une campagne nationale en faveur d'une réglementation adaptée et efficace concernant les médicaments, tout en s'opposant aux attaques idéologiques et politiques dont fait l'objet le Réseau national de santé publique. Car la « réforme de la FDA » que demandent les congressistes pourrait paralyser la recherche et l'innovation médicales, être préjudiciable pour les personnes atteintes de maladies graves et mortelles, et saper les fondements du système de santé américain.

Les activistes ont perçu très tôt que la réforme de la FDA était un problème de ligne politique, de gestion, de ressources et d'administration. La FDA a mis en place les autorisations accélérées et les protocoles d'accès précoce sans que le Congrès n'ait jamais eu à légiférer. En effet, l'organisation de la FDA, ses stratégies et ses procédures ne sont pas régies par les lois fédérales. Bénéficiant d'une grande liberté de manœuvre concernant la réglementation sur les médicaments, la FDA a ainsi pu enregistrer plus rapidement certains médicaments simplement en modifiant ses propres règles internes. Cette souplesse est peut-être la principale qualité de la FDA : elle permet à l'agence de réagir rapidement, indépendamment de toute considération politique, lorsque des situations d'urgence, comme c'est le cas avec le sida, surviennent.

Le rôle de l'Etat fédéral

Au lieu de se focaliser sur les problèmes de gestion de la FDA, le Congrès républicain s'en est pris directement à la loi sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques (Food, Drug and Cosmetic Act). Celle-ci oblige l'Etat fédéral à s'assurer que les médicaments, les produits biologiques et les dispositifs médicaux destinés à traiter un problème de santé sont sûrs et efficaces, et que la population américaine en a été correctement informée. En mettant en question l'autorité fondamentale du gouvernement sur la réglementation en matière de médicaments, le Congrès a ouvert un débat non pas sur les problèmes de la FDA mais sur le rôle de l'Etat fédéral concernant la médecine, les produits pharmaceutiques et la recherche clinique. Il arrive, certes, que la FDA soit horriblement bureaucratique, mais la loi sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques ne constitue pas en elle-même un obstacle au développement des médicaments. Cette loi constitue un cadre permettant de fonder les innovations médicales sur la base de

solides recherches cliniques. Les personnes atteintes de sida, ou d'autres maladies mettant la vie en jeu, ont, plus que toutes autres personnes, besoin d'une recherche susceptible d'aboutir à la mise au point de traitements efficaces.

La FDA gère des produits vitaux essentiels, qui représentent le quart des dépenses des consommateurs américains. Tout changement intervenant dans l'exercice de l'autorité de l'Etat sur un secteur aussi important de l'économie mobilise une armée de *lobbyistes* industriels, chacun défendant ses propres intérêts. Encouragés par la victoire républicaine, les industries réglementées par la FDA et leurs partisans ont lancé une vaste campagne de *lobbying* et de relations publiques dans le mois qui a suivi les élections de 1994.

Le lobbying des laboratoires

L'HIMA (Groupement des fabricants de dispositifs médicaux), le BIO (Groupement industriel de biotechnologie) et le PhRMA (Groupement de l'industrie pharmaceutique) sont les principaux groupes industriels qui militent pour des modifications substantielles de la loi sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques. Carl Feldbaum, président du BIO, a déclaré au *National Journal* : « *Nous travaillons de toutes nos forces en faveur de la réforme de la FDA.* » Chacun de ces groupes a fait des propositions de réforme et a dépêché ses *lobbyistes* au Capitole. « *Je pense qu'ils veulent éviscérer la FDA. Mais, s'ils n'y parviennent pas, ils veulent au moins l'intimider* », a déclaré au *National Journal* Henry Waxman, démocrate siégeant à la commission du commerce de la Chambre des représentants et l'un des leaders de la défense des consommateurs.

Les organisations politiques de droite, généreusement subventionnées par les industriels, sont également passées à l'offensive. La Fondation juridique de Washington (WLF) a publié dans le *New York Times* et le *Washington Post* des critiques acerbes contre la FDA sur le thème : « *Le problème de la santé en Amérique, c'est la FDA.* » Par ailleurs, la WLF a engagé plusieurs actions en justice contre les réglementations de la FDA, notamment en ce qui concerne les stratégies de marketing que sont autorisées à mettre en œuvre les compagnies pharmaceutiques. Pour la fondation, le fait de restreindre la communication des compagnies sur les produits autorisés par la FDA constitue une violation du 1er amendement de la constitution américaine, qui protège la liberté d'expression. Alan Slobodin, président de la WLF, a mis provisoirement un terme à ses fonctions pour devenir membre de la commission du commerce de la Chambre des représentants, laquelle exerce une autorité sur la FDA et doit rédiger un projet de réforme de l'Agence. La fondation Lilly, qui est financée par les laboratoires Edi Lilly, a donné 150 000 dollars à la WLF, devenant ainsi l'un de ses plus importants pourvoyeurs de fonds.

La Coalition des patients réunit plus de quatre-vingts organisations, parmi lesquelles d'importantes associations de lutte contre le sida.

La Fondation pour le progrès et la paix est sans doute le plus important des différents groupes de pression. Cette fondation est très proche de Newt Gingrich, le porte-parole de la Chambre des représentants. Elle est ainsi dirigée par Jeffrey Eisenach, un fervent supporter de Gingrich, qui organise nombre des activités politiques de ce dernier. De plus, elle reçoit des subsides de Burroughs-Wellcome, Glaxo, Genzyme, Searle, Johnson et Johnson, Direct Access Diagnostic, Health South Corporation, Amgen et Solvay. « *Nous pensons que cette organisation va exercer une certaine influence et nous nous sommes donc associés à elle* », explique Lisa Raineo, responsable du *lobbying* chez Genzyme. Newt Gingrich est déjà intervenu en faveur de certains des donateurs de cette fondation. L'été dernier, il a exhorté la FDA a approuver plus rapidement le Luvox®, un médicament de Solvay destiné à soigner les troubles obsessionnels compulsifs. Gingrich a également pressé la FDA d'enregistrer un *home test* produit par Direct Access Diagnostic. Le comité d'éthique de la Chambre des représentants étudie actuellement les relations entre Gingrich et Direct Access Diagnostic.

En réaction aux attaques des industriels contre la FDA, des groupes de défense des patients se sont unis pour former une coalition historique. La Coalition des patients, qui a vu le jour l'été dernier, réunit plus de quatre-vingts organisations, parmi lesquelles d'importantes associations de lutte contre le sida, comme l'AmFar (American Foundation for AIDS Research) et le GMHC (Gay Men's Health Crisis), mais aussi l'American Cancer Society, la National Organization for Rare Disorders et le National Health Council, qui constituent les plus importantes associations américaines œuvrant sur des problèmes de santé.

A partir de l'expérience quotidienne de tous les malades souffrant de maladies graves et mortelles, la Coalition a rédigé une série de propositions de réforme de la FDA. Elle a également publié un livre blanc sur les véritables problèmes de la FDA. L'une de ses propositions, qui fait l'objet de larges débats, est un projet de loi sur la « transparence » qui permettrait à la FDA de rendre publiques ses discussions confidentielles avec les industriels du médicament. Actuellement, ces industriels se plaignent souvent des délais importants qu'impose la FDA avant de donner son agrément aux dossiers concernant les nouveaux médicaments, tandis qu'elle refuse de leur répondre sous prétexte que ces dossiers contiennent des informations réservées à l'agence.

La Coalition, qui poursuit son combat à la fois auprès du Congrès et auprès des médias, tente de s'assurer que la réforme de la FDA sert réellement l'intérêt des malades. C'est la première fois que des groupes de malades aussi diversifiés travaillent tous ensemble. Ils sont unis parce que tous les malades ont besoin d'une réglementation fédérale encourageant la recherche médicale et l'innovation, tout en continuant d'assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments.

« Ils ont ouvert la boîte de Pandore »

La réforme de la FDA par le Congrès se révèle prendre beaucoup plus de temps qu'un grand nombre de personnes ne l'avaient prévu. De nombreuses auditions se sont succédées à la Chambre des représentants et au Sénat (...) mais la nouvelle loi prend forme très lentement. Les Républicains se rendent désormais compte que la réforme de la FDA est bien plus compliquée qu'ils ne l'avaient d'abord imaginé, car elle met en jeu des valeurs fondamentales, et qu'ils ont ouvert une véritable boîte de Pandore.

De plus, il apparaît qu'il n'existe pas de consensus à la Chambre et au Sénat sur la réforme. Nancy Kassebaum, présidente de la Commission du travail du Sénat – dont dépend la FDA au sein de cette assemblée –, a déposé un vaste projet de réforme. Ce dernier n'est défendu par personne, ce qui signifie que ni les représentants des industriels ni les défenseurs des consommateurs n'approuvent les propositions qu'il contient. La Commission du commerce de la Chambre des représentants fait face à des difficultés encore plus importantes. Cette commission a d'ores et déjà renoncé à établir un unique et complet projet de réforme. A la place, la commission élabore de nombreuses lois concernant des points très particuliers des missions de la FDA. Cette absence de consensus rend imprévisibles l'évolution et

ETATS-UNIS

l'issue de la réforme de l'Agence. Qu'il s'agisse de lois particulières ou d'amendements à des lois déjà existantes, les modifications qui pourraient être apportées risquent de transformer radicalement l'exercice de l'autorité de l'Etat sur le développement et la commercialisation des médicaments. Néanmoins, le Congrès entend se prononcer au début de cette année sur la réforme de la FDA. Ainsi, le sénateur Kassebaum escompte débuter les auditions sur son projet dans les prochaines semaines, tandis que dans le même temps la Chambre pourrait commencer à déposer des projets de loi. Reste à savoir toutefois si les Républicains seront en mesure d'entreprendre une aussi vaste réforme alors que le débat sur les budgets et la campagne électorale battent leur plein. Dans tous les cas, si une loi devait être adoptée par le Congrès, elle risque fort d'avoir peu de ressemblance avec les propositions actuellement examinées.

Un projet relativement modéré

Le projet déposé par le sénateur Kassebaum mérite toute l'attention. Ce projet est généralement considéré comme modéré. L'équipe de Kassebaum est ouverte aux avis et points de vue de la Coalition des patients. Lorsqu'une ébauche du projet a circulé l'automne dernier, la Coalition a adressé une analyse détaillée dont certaines remarques ont été intégrées dans la version finale. Le projet ne reprend pas les propositions les plus radicales de la réforme de la FDA et, comme l'a déclaré le responsable de l'équipe du sénateur Kassebaum à la Coalition, *«c'est le meilleur que vous puissiez obtenir»*. Tel qu'il se présente aujourd'hui, le projet n'en est pas moins inquiétant pour les malades, car il n'encourage pas l'innovation et la recherche cliniques. Pour répondre aux exigences de sécurité et d'efficacité, il suffirait, selon le projet, de soumettre un nouveau médicament à une seule étude d'efficacité. La loi sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques n'indique pas précisément le nombre d'études nécessaire. Mais, jusqu'à présent, la FDA en a imposé deux. D'un point de vue scientifique, en effet, la probabilité que les données soient correctement interprétées est plus grande à l'issue de deux études, surtout lorsque les résultats obtenus sont ambigus ou incertains. La FDA ne réclame qu'une seule étude d'efficacité pour les nouveaux médicaments s'il s'agit d'un large essai multicentrique, si le produit étudié constitue une priorité ou si les résultats sont sans équivoque. Si la FDA ne dispose plus du pouvoir d'exiger les études qu'elle juge nécessaires pour l'évaluation d'un médicament, il y aura moins de recherche clinique et la valeur scientifique des nouvelles thérapies sera moindre.

De nombreux médicaments, notamment contre le cancer, sont utilisés selon des schémas thérapeutiques non autorisés par la FDA.

Ce projet de loi stipule par ailleurs que la FDA se prononce en cent vingt jours sur l'autorisation d'un nouveau médicament. Cela peut paraître merveilleux, mais, en réalité, des délais aussi stricts peuvent avoir pour effet de ralentir l'accès à certains médicaments. Si la FDA doit statuer sur tous les médicaments au même rythme, elle consacrera autant de temps à des médicaments mineurs, tels qu'un somnifère de quatrième génération, qu'à des médicaments prioritaires, représentant de véritables percées thérapeutiques et destinés aux maladies graves. Car la FDA n'a pas les moyens de traiter tous les médicaments avec la même priorité. Elle doit au contraire consacrer plus de moyens pour examiner les médicaments destinés aux patients les plus malades. Enfin, cette proposition ne tient pas compte des progrès accomplis par la FDA. Par exemple, le saquinavir, le premier antirétroviral de la nouvelle génération des inhibiteurs de la protéase, a été approuvé en 90 jours.

Par ailleurs, le projet de loi stipule que les nombreuses commissions consultatives de la FDA puissent désormais disposer d'un pouvoir décisionnel et que des représentants des industriels puissent siéger au sein de ces commissions, ce qui leur est interdit à l'heure actuelle. Le projet Kassebaum ne tient pas compte de la médiocrité et de l'inefficacité de ces comités. Une étude réalisée en 1992 par l'Institut de médecine sur ces comités a mis en lumière de nombreux problèmes. Des personnes très qualifiées ne participent pas à ces comités parce que les engagements sont trop longs (deux ans) et mal payés (150 dollars par jour). Non seulement le projet ne prévoit aucune disposition pour régler les problèmes de recrutement des consultants des comités, mais il les aggrave en allongeant la durée d'engagement à trois ans. Les molécules innovantes doivent être évaluées par des scientifiques professionnels et compétents de la FDA, et non par de médiocres consultants travaillant à temps partiel.

La proposition la plus radicale du sénateur Kassebaum consiste à créer une *«présomption d'approbation»* pour certains nouveaux médicaments. Cette présomption s'appliquerait par exemple lorsqu'un médicament est déjà autorisé en Grande-Bretagne. L'enregistrement aux Etats-Unis serait alors automatique, la FDA disposant de trente jours seulement pour bloquer le processus. Cette proposition ignore un certain nombre de points importants. Tout d'abord, les procédures d'autorisation sont plus lentes en Grande-Bretagne, où des médicaments comme le d4T, le 3TC et le saquinavir ne sont toujours pas approuvés.

En fait, tous les médicaments du sida ont d'abord été enregistrés aux Etats-Unis. L'idée que la Grande-Bretagne soit plus rapide est donc tout simplement fausse. De plus, cette proposition retire au gouvernement fédéral la responsabilité fondamentale de s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments commercialisés sur le territoire américain. Enfin, elle méconnaît le fait que le nombre de médicaments retirés du marché pour des raisons de sécurité est beaucoup plus faible aux Etats-Unis que dans d'autres pays.

L'usage non officiel des médicaments

La loi prévoit également d'autoriser les compagnies pharmaceutiques à promouvoir et à publiciser l'usage de leurs produits en dehors de leurs indications officielles. Il s'agit de leur permettre de communiquer sur l'emploi d'un médicament qui, sans être officiellement autorisé par la FDA, est reconnu comme faisant partie des pratiques médicales standard. Cette proposition cherche à résoudre ce réel problème. En effet, de nombreux médicaments, notamment contre le cancer, sont utilisés selon des schémas thérapeutiques non autorisés par la FDA.

Beaucoup de médicaments présentent un intérêt dans différentes pathologies ou schémas thérapeutiques, mais certains ont fait l'objet d'une autorisation pour une seule indication spécifique. Si cet usage non officiel des médicaments s'accorde dans un grand nombre de cas aux pratiques médicales reconnues, il peut être également totalement dépourvu d'efficacité, voire être dangereux. La loi du sénateur Kassebaum autoriserait la promotion de tout usage « médicalement accepté » d'un médicament, sans que ne soit précisée la définition de cette appellation, et donc sans que ne soit distingué ce qui relève de l'usage légitime ou nuisible des médicaments dans des indications non autorisées.

Les représentants des personnes atteintes de maladies rares sont particulièrement préoccupés par cette disposition du

projet de loi. Ils craignent en effet que son application handicape la recherche sur les maladies rares, qui bénéficie de certaines indications dans le cadre de l'Orphan Drug Act. Ce dernier offre en effet des aides financières et des avantages en termes de taxes et de brevets pour les industriels qui entreprennent des recherches de traitements contre les maladies rares. De nombreux médicaments utilisés pour traiter ces maladies sont déjà enregistrés pour d'autres et plus fréquentes pathologies. Lorsque, par exemple, deux compagnies produisent le même médicament mais qu'une seule réalise des recherches pour l'utiliser contre une maladie rare, l'Orphan Drug Act permet au gouvernement d'accorder l'exclusivité pour la commercialisation de la molécule dans cette indication. S'il est adopté, le projet du sénateur Kassebaum remettra en question cette exclusivité. En effet, tout laboratoire produisant un médicament pourra en assurer la promotion pour tout usage « médicalement accepté », même s'il n'a entrepris aucune recherche pour telle ou telle indication rare. Les défenseurs des patients s'accordent à dire que leur objectif en ce qui concerne l'usage hors indication officielle des médicaments est d'encourager l'industrie et la FDA à travailler ensemble pour obtenir des informations scientifiquement valides sur ces usages.

Plus globalement, la Coalition des patients considère que la loi sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques est essentielle afin de préserver le champ de la recherche médicale, dans lequel les Américains jouent un rôle prépondérant. Cette loi est vitale pour la santé des Etats-Unis, mais aussi du monde dans la mesure où le niveau élevé d'exigence permet d'éviter que ne soient mis sur le marché des produits thérapeutiques issus de résultats ambigus ou frauduleux.

De nombreux activistes du sida ont poussé en faveur d'une réforme de la FDA mais pas d'une modification de la loi. Ces activistes, ainsi que leurs alliés parmi les représentants de patients atteints d'autres pathologies, continuent d'agir pour que la FDA soit plus efficace et compétente. En même temps, cette coalition estime qu'il est crucial de préserver le rôle que joue le gouvernement fédéral dans le développement et la commercialisation des médicaments.

Derek Link

* *Texte original paru dans* Treatment Issues, vol. 10, n° 1, janvier 1996 ; traduction : Anne Guérin.

Des Américains à Paris

Comment concilier secret médical et validation des données recueillies dans le cadre d'un essai thérapeutique ? Mise en lumière à l'occasion de la venue d'experts de la FDA, la question ne se révèle pas simple à résoudre.

En novembre 1995, des experts de la Food and Drug Administration venus contrôler les dossiers sources nominatifs des patients ayant participé à un essai clinique international se voient refuser l'accès à l'hôpital Rothschild (1). Motif invoqué : les émissaires d'organisations étrangères ne sont pas autorisés à entrer dans un hôpital français. Or, il est fréquent, pour les essais internationaux, que les données communiquées par les médecins investigateurs dans les différents centres fassent l'objet d'un contrôle *a posteriori*. En vérifiant les informations contenues dans les dossiers propres des patients et en les comparant avec les données rendues anonymes qui leur ont été transmises, les promoteurs d'un essai sont ainsi en mesure de s'assurer de la qualité et donc de la validité scientifique des résultats de leur étude. Les agences d'enregistrement des médicaments, telles que la FDA, peuvent procéder également à ce type de contrôle dans le cadre de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché qui leur sont adressées. Cette démarche se heurte toutefois au secret médical. Les informations contenues dans les dossiers nominatifs des participants aux essais relèvent de ce secret. Le problème est que la loi Huriet, qui régit en France les modalités de réalisation des essais thérapeutiques, ne contient aucune disposition qui permette de résoudre cette contradiction, dès lors qu'il s'agit d'un inspecteur venu d'un pays n'appartenant pas à la CEE. Or, ce qui n'est pas mentionné n'est pas autorisé, et donc est interdit.

« La plupart du temps, les choses se font naïvement de façon illégale. Les experts étrangers viennent sans qu'on ait demandé d'autorisation préalable et font leur travail. Cette fois-ci, j'ai levé un lièvre en informant le directeur de l'hôpital Rothschild de la visite des experts américains », se souvient le Pr Willy Rozenbaum, chef du service des Maladies infectieuses et tropicales de cet hôpital. La demande a été transmise à la direction juridique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, qui a opposé son veto. Il a été proposé dans un premier temps de contourner le problème en faisant accompagner les représentants de la FDA par des experts français. Mais, comme la Direction des affaires sanitaires et sociales n'a pas répondu à la proposition, l'affaire est remontée au ministère de la Santé, puis a transité par celui des Affaires étrangères avant de revenir à l'Agence du médicament, qui a pris les choses en main et a escorté les Américains.

A la Mission sida de la direction des Hôpitaux du ministère de la Santé, le Dr François Bourdillon tente de relativiser l'incident : *« Il n'y a pas eu de vrai blocage, c'était une question de pure forme. Il fallait que le contrôle s'effectue en plein accord avec les autorités françaises, et que les experts étrangers soient accompagnés d'un médecin de la DDASS ou de l'Agence du médicament. »* Reste que la question a éveillé quelques susceptibilités : *« Cette affaire a été prise sur un mode sensible, du style : de quel droit les Américains se permettent-ils de contrôler les Français ? »*, explique le Dr Bourdillon. *« On a baigné dans la parano la plus complète, parce que les experts de la FDA sont des agents assermentés et que se profilait l'ombre d'un espionnage industriel »*, se souvient un membre du service d'Inspection des essais cliniques de l'Agence du médicament préférant conserver l'anonymat.

Cet imbroglio administratif et juridique, certes resté sans conséquences, pose cependant de réels problèmes de fond. En effet, interdire le contrôle des dossiers sources d'un essai par des autorités de santé étrangères revient à placer *de facto* la France hors du champ de la recherche internationale. Une agence comme la FDA refusera de prendre en considération les données d'un dossier d'AMM si elle ne peut les vérifier à la source. Ce type de dossier reposant notamment sur les résultats d'essais thérapeutiques, les laboratoires refuseront d'entreprendre de telles études en France. *« Au Danemark, un blocage analogue a entraîné la cessation de toute participation de ce pays à des essais cliniques*, souligne ainsi le Pr Rozenbaum. *Le problème est que chaque pays possède sa propre législation vis-à-vis du secret professionnel. Le système français, particulièrement soucieux de préserver la confidentialité des données, est un des plus intransigeants qui existent. »*

Chacun, néanmoins, met en avant sa bonne volonté. *« Nous souhaitons tous que les essais thérapeutiques, autrefois moribonds, puissent continuer de la meilleure façon possible »*, assure François Bourdillon. *« Si on applique la loi* stricto sensu, *il n'y aura plus d'essai clinique en France*, reconnaît-on à l'Agence du médicament. *On essaie maintenant de résoudre le problème juridique de fond dans les services des ministères. »* A l'Agence, on refuse d'en dire plus. Il s'agirait, selon Willy Rozenbaum, d'élaborer un accord sur l'universalité des bonnes pratiques cliniques. *« L'accès aux données nominatives lors d'un essai doit s'effectuer avec des garanties, dans le cadre d'accords d'Etat à Etat. Ceux-ci sont en cours d'élaboration. Mais plusieurs années seront nécessaires avant que le problème puisse être résolu. »* En attendant, les vérifications auront tout intérêt à demeurer informelles et discrètes.

Nathalie Chahine

(1) Il s'agit de l'essai NUCB 3001, qui comparait la monothérapie AZT à la bithérapie AZT+3TC auprès de patients dont le nombre de CD4 se situait entre 100 et 400/mm³ et qui n'avaient jamais pris préalablement d'antirétroviraux. Voir le *Journal du sida* n° 67-68, novembre-décembre 1994, p. 18-19.

Des structures et des hommes

Des troubles psychologiques, psychiatriques et neurologiques viennent parfois s'additionner aux complications somatiques liées à l'infection par le VIH.

De natures très différentes, et nécessitant de ce fait des traitements aussi divers qualitativement que quantitativement, ces troubles ont mis beaucoup de temps à être considérés et pris en charge de manière appropriée dans les institutions de thérapie somatique et psychiatrique.

Un des problèmes majeurs rencontrés à l'occasion de cette prise en charge est en effet celui de la rupture traditionnelle existant en France entre les structures de soins médicales et celles relevant du psychologique.

De l'accompagnement psychologique parfois nécessaire lors de traumatismes, tel celui souvent causé par l'annonce d'une séropositivité, au traitement neurologique, en passant par le soin psychiatrique, chaque situation pose des questions différentes en termes de prise en charge : une consultation systématique avec un psychologue est-elle nécessaire pour le suivi des personnes infectées par le VIH, doit-on soigner un malade nécessitant à la fois des soins somatiques et psychiatriques lourds, faut-il créer des instituts spécialisés de moyen séjour en matière neurologique ?

Les prochains numéros du *Journal du sida* viendront progressivement compléter le traitement de ces questions générales par celui d'aspects plus spécifiques, allant de la prise en charge de l'enfant séropositif à la prévention en hôpital psychiatrique.

Dossier réalisé par Nathalie Chahine et Anne Souyris.

Dès 1982, Didier Seux et quelques autres psychiatres commencent à intervenir à titre personnel et souvent bénévole auprès de patients atteints par le VIH à l'hôpital. Mais c'est seulement vers 1987, au moment de la mise en route des consultations des Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH), que la nécessité devenue flagrante d'une collaboration soutenue entre soignants, psychiatres et psychologues, d'une part, et cliniciens, d'autre part, a mis en lumière des hiatus qui restent en grande partie d'actualité.

Le poids de l'histoire

Certains obstacles structurels sont le produit de l'histoire de la médecine. Le premier trimestre 1968 a vu naître la psychiatrie en tant que discipline universitaire distincte de la neurologie, et donc de la médecine somatique, puis la création des secteurs. Ce découpage territorial avait pour but de regrouper géographiquement la plupart des acteurs impliqués dans la prise en charge psychiatrique de façon à harmoniser le suivi des soins après l'hospitalisation. Mais le secteur (voir encadré) révèle des failles dès lors que le problème « psy » constitue un des corollaires d'une pathologie somatique, comme c'est le cas de l'infection par le VIH, et que s'impose la nécessité d'une prise en charge aussi lourde en matière somatique qu'en matière neuropsychiatrique. D'autre part, 30 % des CHS sont « hors secteur » pour des raisons historiques, et la plupart des hôpitaux de l'AP-HP ont des activités psychiatriques non sectorisées.

D'autres problèmes se posent, d'ordre culturel. En 1984, Didier Seux et Willy Rozenbaum écrivaient que « *le sida a permis d'unifier la médecine. La présence de psychiatres dans les services d'immunologie illustre bien cette volonté de ne pas séparer la souffrance psychologique de la souffrance corporelle.* » (1) Mais ce volontarisme enthousiaste des débuts a fait place à un réalisme plus nuancé. Pour Christiane Charmasson, psychiatre, impliquée depuis une dizaine d'années dans des actions visant à améliorer la prise en charge des personnes infectées par le VIH souffrant de pathologies psychiatriques, ainsi que la prévention en milieu spécialisé, « *médecins somaticiens et psychiatres se tiennent souvent à l'écart, dans une méfiance réciproque, et ce depuis longtemps. Bon nombre de psychiatres vivent de façon angoissante la souffrance du corps, l'approche réelle de la mort. Quant aux cliniciens, ils connaissent peu la psychiatrie et ce qu'ils peuvent en attendre concrètement. Les obstacles sont également liés au langage, à la terminologie souvent obscure qu'emploient les psys.* »

Orientation des patients

Un débat, présent dès les premiers temps de l'épidémie, cristallise toujours le clivage entre les soignants : les patients infectés par le VIH et souffrant d'une pathologie psychiatrique doivent-ils être pris en charge dans un service de médecine ou un service de psychiatrie ? En l'absence d'une réponse « standard » possible face à des personnes aux pathologies intriquées, dont les troubles du comportement compliquent souvent la vie des services qui les accueillent, les spécialistes se renvoient la balle. « *Quand le problème organique domine, c'est aux somaticiens d'assurer la prise en charge, les psychiatres effectuant alors un suivi quotidien. Mais quand c'est*

trouvent parfois seuls face à un problème aigu.

Des ponts entre les établissements à l'échelon régional

En l'absence d'un service de psychiatrie au sein de l'hôpital, il a fallu créer des liens extérieurs. Les premiers, informels, réunissaient des acteurs impliqués personnellement dans la prise en charge de l'épidémie. Puis, les liens entre les services de médecine et ceux de psychiatrie ont progressivement évolué vers une plus grande formalisation. En 1990, l'hôpital de Ville-Evrard et le centre hospitalier de Saint-Denis donnèrent l'exemple en institutionnalisant un partenariat, et furent suivis de près par les CHG de Montfermeil et Jean-Verdier. Les Centres hospitaliers spécialisés confrontés à l'infection par le VIH s'organisèrent en créant les comités sida d'établissement (voir encadré). Pour combler les « manques » du secteur, le comité sida de Maison-Blanche créait en 1992 une structure de liaison : ESPAS (Espace social et psychologique d'aide aux personnes touchées par le virus du sida). Celui-ci implique des équipes de psychiatres, de psychologues et d'infirmiers spécialisés détachés des principaux hôpitaux psychiatriques parisiens. Ces équipes mobiles peuvent autant se déplacer au domicile des patients que dans les services de médecine pour évaluer les besoins avant de « passer la main » au psychiatre du secteur, afin de créer le chaînon manquant entre deux structures psychiatriques, ou assurer un accompagnement à domicile sur la demande des patients ou de leurs proches. Mais les relations entre les CISIH et le secteur psychiatrique doivent encore être développées, surtout en province où elles sont presque inexistantes. Les propositions de réforme que Christiane Charmasson vient de remettre au ministère de la Santé plaident en faveur de la création d'une « commission psy » dans chaque CISIH, de façon à regrouper tous les acteurs. En outre, ce maillage, aujourd'hui orchestré au plan départemental par les DDASS (Directions départementales des affaires sanitaires et sociales), passe à l'échelon régional via les DRASS (Directions régionales des affaires sanitaires et sociales), chacune de ces instances ayant désormais son « chargé de mission sida » afin de dynamiser et de coordonner les actions sur son territoire.

Vers de nouvelles directives

Lors de la VI[e] rencontre nationale des CISIH, le 22 janvier 1996, Christiane Charmasson, psychiatre et chargée d'études auprès de la direction des Hôpitaux, a fait un premier bilan de la « mission d'étude pour améliorer les liaisons entre les services de médecine prenant en charge les patients atteints par le VIH, et les services et établissements psychiatriques ».

Pour les patients

- Eviter la création de structures spécifiques « psy-sida ».
- Favoriser l'approche globale et pluridisciplinaire.
- Favoriser le maintien préférentiel du patient dans le service qui effectue le suivi habituel.
- Quand le transfert dans une structure spécialisée se révèle nécessaire, s'assurer de la qualité de l'accueil et des soins.
- Afin d'améliorer l'état des connaissances et la qualité des soins, conduire des études sur les états psychiatriques aigus.

Pour les soignants

- Veiller à ce que les étudiants en médecine soient formés à une approche globale, dès le premier stage hospitalier. Développer la formation des intervenants à la psychiatrie de liaison. Pour répondre à l'inflation des demandes, le nombre d'internes en psychiatrie devrait être accru.
- Inciter à la présence d'un psychologue ou d'un psychiatre dans les CIDAG.
- Créer dans chaque CISIH une « commission psy », avec un coordinateur coopté, de façon à favoriser la collaboration entre psychiatres et médecins.
- Intégrer le thème « psy-VIH » dans la psychiatrie de liaison, favoriser les liens avec les structures existantes.
- Développer les liens avec la psychiatrie libérale et les réseaux ville-hôpital.
- Sur le plan institutionnel, soutenir l'évolution des services déconcentrés de l'Etat, inciter à la création de comités sida, mettre en place une mission d'appui « psychiatrie et VIH ».

Coller au plus près des besoins des patients

« C'est en développant une logique de proximité que l'on apportera les réponses les plus satisfaisantes », insiste Christiane Charmasson, qui cite en exemple l'ASM XIII, l'Association de santé mentale du XIII[e] arrondissement de Paris, qui a établi, dans le cadre de son comité sida, des liens avec le service de Médecine interne du P[r] Herson à la Pitié-Salpêtrière. L'originalité de cette structure réside dans la diversité des réponses apportées aux personnes touchées, qui vont du suivi en consultation à l'hospitalisation en urgence pour les patients en détresse psychique, mais qui répondent aussi au problème de fond, aujourd'hui largement déficitaire, qu'est le suivi psychiatrique à domicile. Les intervenants d'ASM XIII que sont les psychiatres du secteur et du service de médecine interne ont développé des ramifications en direction non pas d'institutions, mais de personnes ; un facteur qualitatif essentiel du suivi.

L'Hospitalisation à domicile reste encore souvent à l'écart de ce maillage. *« Les intervenants, peu formés à ce problème, sont très impliqués personnellement et ont souvent du mal à passer la main quand un problème les dépasse. Ils font appel à ESPAS en bout de course, quand toutes les autres solutions ont été épuisées »*, estime Serge Hefez. Le rapport Massé indiquait, il y a deux ans, la création de conventions entre l'AP-HP et les CHS, qui permettrait de mettre en place des équipes d'HAD « psy-sida » (3). L'idée, dont on craignait qu'elle ne concoure à une « psychiatrisation du sida », n'a pas donné naissance à un projet concret. En revanche, l'AP-HP a créé en 1994 un poste de psychologue à temps plein pour son service d'HAD : une première.

Quant aux onze réseaux ville-hôpital aujourd'hui constitués en Ile-de-France, psychiatres et cliniciens reconnaissent que leur efficacité continue de dépendre, comme aux débuts de l'épidémie, de l'implication personnelle de tel ou tel partenaire. L'approche thérapeutique globale semble encore rester, dans la majorité des cas, un vœu pieux.

La pénurie en lits de suite

A mesure que la durée de vie des personnes infectées par le VIH s'allonge et que l'incidence des pathologies neurologiques augmente, la carence en structures d'accueil adaptées devient un problème de plus en plus crucial. *« Les patients n'ont que deux solutions : soit ils restent le plus longtemps possible dans le service de soins aigus, soit ils sont orientés vers une structure de moyen et long séjour. Mais il en existe très peu, et certains patients qui ont déjà perdu leurs repères sociaux sont ainsi déracinés, envoyés à plusieurs centaines de kilomètres de chez eux, dans des structures qui accueillent des patients aux profils et aux pathologies très différents. Sans parler des services*

A mesure que la durée de vie des personnes infectées par le VIH s'allonge et que l'incidence des pathologies neurologiques augmente, la carence en structures d'accueil adaptées devient un problème de plus en plus crucial.

VIH créés dans certains petits hôpitaux communaux et qui ressemblent parfois à des mouroirs», s'indigne Serge Hefez. Pour combler cette carence, l'AP-HP a prévu de créer des lits de suite à l'hospitalisation aiguë pour patients majoritairement atteints par le VIH, dans le cadre de son plan de programmation triennale 1994-1996. L'une de ces structures, implantée à l'hôpital de Bicêtre, a vu le jour à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre en janvier 1995 (voir encadré). Une unité de huit lits devrait également voir le jour prochainement à l'hôpital Paul-Brousse (Villejuif). Mais à l'AP-HP, ce besoin est estimé à une cinquantaine de lits supplémentaires. A cette demande, il convient d'ajouter les besoins recensés dans les autres hôpitaux de la région. Même si la réponse est partiellement apportée par d'autres établissements, il paraît nécessaire d'envisager que des capacités supplémentaires soient créées au sein même des hôpitaux de Paris (4).

Vers une formation universitaire

Tant les associations de malades que les structures émanant des Centres hospitaliers spécialisés ont développé, parfois de manière conjointe, des programmes de formation pour le personnel psychiatrique et les cliniciens. Fin 1994, les deux tiers des services de médecine des CISIH de province avaient bénéficié d'informations ou de formations. Mais le mouvement s'essouffle. «*Ces programmes ont été mis en veilleuse, du fait du manque de participants, qui se disent surchargés de travail. J'y vois d'autres causes : les équipes d'infirmiers psychiatriques diminuent comme une peau de chagrin, le nombre de psychiatres formés décroît chaque année : on est passé de 250 il y a quatre ou cinq ans à 210 en 1994, pour toute la France.*», s'inquiète Christiane Charmasson, qui axe sa communication en direction des «responsables». Un projet subventionné par la DGS permettra courant 1996 à 80 psychiatres (chefs de service, praticiens hospitaliers, attachés et contractuels) d'élargir leurs connaissances sur la prise en charge psychiatrique des personnes infectées par le VIH, et prévoit d'y inclure un module consacré spécifiquement aux toxicomanies. Le rapport qui vient d'être remis au ministère de la Santé préconise aussi de prendre des mesures en amont, pour que les médecins en cours d'études universitaires reçoivent une formation spécialisée, «*afin qu'ils acquièrent de la médecine une approche plus globale, dès le premier stage hospitalier*».

Statut des médecins et qualité des soins

Moins nombreux, les psychiatres voient dans le même temps s'élargir leur champ d'intervention. Un point jugé très important par le Pr Silla Consoli : «*Certes, notre rôle consiste à apporter une aide concrète au patient, et cela comprend notamment le diagnostic et le traitement médicamenteux d'un trouble du comportement, voire les solutions aux problèmes sociaux. Mais nous avons aussi une mission essentielle, celle d'aider la personne à faire un travail constructif sur elle-même, ce qui implique une démarche psychothérapique au long cours qui porte sur la représentation de la maladie, les projets et les pensées de la personne, même si le temps est compté, même si les problèmes neurologiques sont au premier plan. Il existe en effet un danger pour la psychiatrie de liaison à étouffer les troubles du comportement, en particulier quand les problèmes somatiques sont au premier plan.*»

Sursollicités, et parfois depuis une dizaine d'années, certains psychiatres voient aussi leurs motivations s'émousser. «*Depuis plus d'un an,* explique un clinicien de Rothschild, *les psychiatres de notre service de Maladies infectieuses n'assistent plus aux réunions de suivi des patients, soi-disant parce qu'ils ont trop de travail. Je pense que ce phénomène d'usure est en grande partie dû à la précarité de leur statut. Au bout de quelques années de vacations payées environ 200 F la demi-journée, on comprend qu'ils s'investissent ailleurs. Il faudrait que le statut du médecin évolue en fonction de la place qu'on lui accorde.*» Encore un pan du fonctionnement hospitalier que l'irruption de l'infection par le VIH oblige à repenser.

Nathalie Chahine

N O T E S

(1) «Sida, réalité et fantasmes», Didier Seux, Willy Rozenbaum et Annie Kouchner, *éditions POL*, 1984.
(2) «Mission d'étude pour renforcer les liaisons entre les services de médecine et les établissements psychiatriques», enquête VIH et psychiatrie, mission sida, direction des Hôpitaux, février 1995.
(3) «Soins psychiatriques et sida : bilan et propositions dans le cadre du service public en février 1993», bulletin de l'association Didier-Seux Santé mentale et sida, octobre 1993.
(4) «1994-1996 : plan de programmation triennale pour la prise en charge du sida à l'AP-HP». Délégation à la formation et à la communication de L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Les grandes dates

• **Au début de l'année 1982,** Willy Rozenbaum, alors chef de Clinique à l'hôpital Claude-Bernard, adresse au psychiatre Didier Seux son premier patient atteint d'un syndrome caractérisé par une immunodéficience inexpliquée.

• **Août 1986 :** création au sein d'Aides, à l'initiative de Didier Seux, de l'association Aparts, dont l'objectif est d'offrir un hébergement et un accompagnement social aux personnes malades du sida ayant des problèmes psychosociaux.

• **Avril 1987 :** décès de Didier Seux (assassiné par un patient) et création, dans les semaines qui suivent, de l'association Didier-Seux Santé mentale et sida.

• **Décembre 1988 :** création par Christiane Charmasson du premier Comité sida d'établissement au Centre hospitalier spécialisé (CHS) de Ville-Evrard.

• **Juin 1989 :** premier rapport sur l'évaluation des besoins psychologiques et psychiatriques dans la pathologie liée au VIH, réalisé par l'association Didier-Seux à la demande du CITRAS (structure regroupant les services parisiens de l'AP-HP soignant les patients atteints par le VIH). L'effet immédiat de ce rapport est la création de 95 vacations de psychiatres et psychologues.

• **1990 :** premier accord de partenariat entre un CHS (Ville-Evrard), un hôpital général (Saint-Denis puis Montfermeil) et la DDASS (de Seine-Saint-Denis).

• **1990 :** première étude multicentrique des problèmes de santé et des besoins en prestations des personnes atteintes par le VIH, réalisée par le ministère de la Santé. Initiation dans dix-neuf départements d'un plan de programmation triennal mettant en évidence certains besoins psychiatriques non couverts. Recours à des psychiatres sensibilisés à l'infection par le VIH, réunis en équipes mobiles, et formalisation de ces actions sous forme de «contrats d'objectif» passés entre la DDASS et les centres hospitaliers.

• **1992 :** Serge Hefez, psychiatre, est détaché du CHS de Maison-Blanche pour diriger ESPAS, la première structure de liaison ville-hôpital-psychiatrie-VIH, coordonnée par un personnel détaché des principaux CHS parisiens.

• **Octobre 1995 :** rapport «Psychiatrie et VIH : mission d'étude pour améliorer les liaisons entre les services de médecine et les services et établissements psychiatriques», de Christiane Charmasson, effectué sur la demande de la mission sida du ministère de la Santé. Les recommandations devraient être reprises courant 1996 dans le cadre d'une circulaire conjointe de la direction des Hôpitaux et la Direction générale de la santé.

Pathologies neurologiques : l'expérience de l'hôpital de Bicêtre

L'Unité de suites et de réadaptation est un espace de moyen séjour qui n'est pas réservé aux seuls patients atteints par le VIH, mais leur est majoritairement dévolu. En cours d'évaluation à l'hôpital de Bicêtre, elle offre pour la première fois une prise en charge aux patients souffrant d'une perte d'autonomie mais qui, pour autant, ne nécessitent plus un suivi aigu.

«CERTAINS *patients atteints d'infection par le VIH souffrent de pathologies nécessitant une continuité et une densité de soins telles que le retour à la maison, même dans le cadre de l'Hospitalisation à domicile, est difficile, voire impossible à réaliser. Nous manquons actuellement de structures de relais permettant à ces patients d'être accueillis au sortir d'un service de soins aigus. Quelques établissements de moyen séjour se sont adaptés à ce profil de patient, mais ils sont loin de couvrir les besoins. Il devenait urgent de trouver des solutions*», explique le Dr Jacques Gasnault. Ce neurologue dirige, sous la responsabilité du Pr Delfraissy, un service unique en son genre à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : l'Unité de suites et de réadaptation (USR) de l'hôpital de Bicêtre. Le projet, en cours d'évaluation, est né des résultats de deux études qui vinrent confirmer ce que les soignants avaient déjà appris de leur pratique quotidienne, à savoir l'insuffisance criante de lits de moyen séjour, en particulier pour les personnes infectées par le VIH (1). L'enquête DOMHIV, réalisée auprès de 596 patients hospitalisés en court séjour dans les hôpitaux parisiens, avait révélé que 13 % d'entre eux relevaient d'une poursuite de soins dans le cadre d'une institution de relais. Or, les 110 à 120 lits de moyen séjour spécialisés dans l'accueil des personnes infectées par le VIH existant en région parisienne ne couvrent approximativement qu'un tiers des besoins, qui seraient estimés aux alentours de 350 lits par an.

« Environ 60 % de nos patients présentent une pathologie neurologique aboutissant à une perte d'autonomie. »

L'USR, qui a ouvert ses portes au mois de janvier 1995, dispose de dix-huit lits et a accueilli à ce jour, parmi d'autres patients atteints de pathologies neurologiques, près de soixante-dix personnes infectées par le VIH, pour une durée moyenne de séjour de 40 jours. « *Environ 60 % de nos patients présentent une pathologie neurologique aboutissant à une perte d'autonomie qui rend indispensable une proximité et une continuité des soins, tant dans le domaine relationnel que pour l'aide à la vie quotidienne* », indique Jacques Gasnault. Pour d'autres patients, c'est la lourdeur des soins techniques (gestion d'un cathéter central) ou la nécessité d'une surveillance biologique continue (rééquilibrage hydro-électrolytique dans le cadre d'une diarrhée chronique non contrôlée) qui justifie la présence à l'USR. Pour un petit nombre de personnes, l'accueil est motivé par des raisons sociales. A ces patients, une sorte de « contrat » à court terme est proposé en attendant qu'une solution soit trouvée au problème d'hébergement. De plus, pour répondre partiellement à la demande des services de Neurologie adulte et de Neurochirurgie de l'hôpital Bicêtre, environ 20 % des lits sont mis à disposition de patients non atteints par le VIH justifiant d'un projet de rééducation neurologique.

Les admissions s'effectuent sur demande des services de soins aigus impliqués dans le suivi de l'infection par le VIH de Paris et sa proche banlieue. En fonction des situations, le projet de prise en charge à l'USR est évalué soit en consultation de préadmission, soit, pour les cas les plus difficiles, au cours d'une visite qu'effectue le Dr Gasnault dans le service d'origine. Après l'admission, la collaboration se poursuit entre les deux services, le patient pouvant à tout moment revenir dans le service de soins aigus d'origine si son état de santé l'exige.

Un million trois cent mille francs ont été employés à l'aménagement de locaux neufs et en achat d'équipement. L'architecture intérieure de cette unité tranche nettement avec les aménagements hospitaliers habituels par son ambiance chaleureuse et conviviale. Les chambres spacieuses s'ouvrent sur de petits salons octogonaux où convergent de larges couloirs. Pour les patients en fin de vie, ou quand le domicile de l'entourage est éloigné, deux chambres indépendantes peuvent accueillir un accompagnant. D'importants moyens humains ont été mis à la disposition de la nouvelle structure : une quarantaine de soignants s'y relaient jour et nuit, « *soit presque autant,* souligne fièrement Jacques Gasnault, *que dans une unité de réanimation. L'équipe se compose notamment de cinq médecins, treize infirmier(e)s, douze aides-soignant(e)s, deux kinésithérapeutes, deux psychologues à plein temps, une diététicienne, une ergothérapeute et une orthophoniste.* » Le projet de soins – et c'est une nouveauté en France – repose sur une prise en charge globale, où la démarche de réautonomisation, l'engagement relationnel et les aspects nutritionnels occupent une place prépondérante, soulignait le Pr Jean-François Delfraissy en présentant un bilan de la première année de fonctionnement de l'Unité (2). Au terme d'une évaluation qui se poursuivra durant encore une année, le projet, s'il est jugé satisfaisant, devrait permettre à d'autres structures équivalentes de voir le jour au sein de l'AP-HP.

Nathalie Chahine

(1) Ce sont d'une part l'enquête DOMHIV « Evaluation des besoins médico-sociaux des patients infectés par le VIH pris en charge et orientés vers diverses structures de relais » (direction de la Stratégie AP-HP, septembre 1992), d'autre part l'enquête multicentrique sur « les problèmes et les besoins des personnes atteintes d'infection à VIH en France en 1993 » (ministère de la Santé, septembre 1993).
(2) Unité de suites et de réadaptation (USR), Bicêtre, présentation aux VI[e] rencontres nationales des CISIH, janvier 1996.

« Prendre en charge », disent-ils

Mariannick Merckx, psychiatre à l'hôpital Saint-Louis (Paris), fut présidente de l'association Didier-Seux de fin 1990 à janvier 1996. Elle s'élève contre la tentation d'instrumentaliser le rôle du psy et contre tous les malentendus qui entourent les notions hâtivement banalisées d'écoute et de soutien.

Dans quelles circonstances considérez-vous qu'il est bénéfique pour le patient d'être orienté vers un psychiatre ?
Un médecin peut s'apercevoir que son patient a besoin de parler, de bénéficier d'un accompagnement psychologique plus soutenu. Il est alors important qu'il sache l'orienter vers un psychologue ou un psychiatre, d'autant que le patient a souvent besoin de se sentir « autorisé » à consulter, quand il sait qu'il y a un psy dans le service, ce qui n'est pas toujours le cas. Mais il ne s'agit surtout pas que ce soit une orientation systématique.

Cette tendance à l'orientation systématique vers le psychiatre de la part des médecins est-elle fréquente ?
Les soignants ont tendance à appeler le psychiatre à la rescousse lorsqu'ils se sentent désarmés face à un patient. Si, d'un seul coup, ce patient a des manifestations de larmes, de rébellion, difficilement tolérables ou tout au moins dérangeantes, la peur ainsi engendrée entraîne le plus souvent l'implication du psychiatre. Combien de fois une infirmière m'a demandé d'aller voir tel ou tel patient parce qu'il refusait tout ! Est-il besoin d'un psychiatre lorsqu'un patient a un moment de retrait ? Lorsqu'un médecin annonce à un patient qu'il a une rétinite à CMV et que celui-ci se met à pleurer, est-ce du ressort du psychiatre ou du psychologue ? Est-ce de l'ordre du pathologique que de se mettre à pleurer lorsqu'on vous annonce une mauvaise nouvelle ? Il est vrai que le patient peut éventuellement avoir envie d'en parler à ce moment-là. Mais c'est à lui de le déterminer.

Je pense que l'identification ne donne aucun savoir et qu'elle est au contraire source d'erreur.

Voulez-vous dire que la place dévolue au psychiatre est celle d'un intermédiaire entre le soignant et le patient ?
Exactement. On aimerait qu'il serve de messager. Si tel ou tel patient refuse un soin ou un examen, on envoie le psychiatre pour le convaincre. A l'inverse, un patient peut demander au psychiatre de transmettre un message à son médecin. Ce n'est pas son rôle. Le médecin et le malade doivent trouver une possibilité de se parler. Un psychiatre n'intervient pas à la place de X ou Y. On n'envoie pas un patient chez un psychiatre parce qu'on ne sait pas quoi lui offrir !

Cette position de principe est-elle commune à tous les membres de votre association ?
Elle est assez communément partagée par nos adhérents. Néanmoins, il existe encore des débats sur cette question. Certains estiment en effet que le soutien psychologique relève de l'accompagnement que l'on doit offrir aux personnes contaminées. Didier Seux a beaucoup travaillé sur la notion de traumatisme psychologique provoqué par la séropositivité et l'annonce de la maladie. Il était convaincu que lorsque se produisait un événement aussi dramatique et brutal que le sida, cela entraînait un choc. Il fallait permettre aux personnes concernées d'en parler si elles le souhaitaient. Mais il faut bien voir que ce fait psychologique ne relève pas nécessairement de la pathologie que l'on doit prendre en charge, accompagner ou soigner systématiquement.

Cela signifie-t-il une évolution dans la façon de concevoir l'accompagnement psychiatrique ?
Ce qui a changé, en particulier, c'est la notion de suggestion de la parole. Auparavant, un certain nombre d'entre nous allions toujours proposer nos services. Il faut rappeler qu'au début de l'épidémie, les médecins étaient complètement impuissants. D'une part, les soignants étaient en demande de parole face à des patients qui mouraient rapidement. D'autre part, les patients qui arrivaient tous malades avaient besoin de donner un sens à ce qui leur arrivait. Ils n'avaient ni le temps ni les moyens d'en parler à leurs proches. Tout était sens dessus dessous. Nous avons eu tendance à combler ce vide. Le fait d'aller à la rencontre des malades nous a permis de commencer à comprendre, sur le terrain, la portée d'un événement traumatique inédit comme le sida. Aujourd'hui, nous avons plus tendance à rester en retrait. Nous faisons savoir que nous existons, mais nous ne forçons pas la première consultation.

Vous évoquez aussi la notion d'identification des « psys » à leurs patients séropositifs…
Jusqu'en 1987, certains psys pensaient qu'être homosexuel permettait une meilleure compréhension de la maladie. L'appartenance à ce groupe sexuel particulier et particulièrement touché dès le début de l'épidémie leur apparaissait en elle-même comme une source de thérapeutique. Je ne crois pas qu'un seul des membres de notre association le pense encore aujourd'hui. De même, certains soignants ont soutenu qu'il fallait être séropositif pour comprendre les personnes touchées. Pour ma part, j'ai toujours trouvé cela ahurissant. Je pense que l'identification ne donne aucun savoir et qu'elle est au contraire source d'erreur ; qu'un professionnel atteint puisse bien faire son travail dans cette occurrence relève, à mon avis, de l'héroïsme de sa part.

Quels sont les autres sujets de discussion aujourd'hui dans votre association ?
Nous nous interrogeons beaucoup sur la séropositivité. Est-ce une identité ? Que faisons-nous lorsque nous plaquons ce qualificatif sur le dos des personnes touchées ? Il

me semble que la séropositivité n'est pas encore prête à être considérée comme une autre maladie. La société dans son ensemble ne traite pas encore les personnes séropositives comme les autres. Parfois, elle les traite mieux, parfois elle les traite aussi moins bien. Ainsi l'image que chacun projette, y compris les soignants, induit-elle un certain nombre de conduites thérapeutiques…

Que pensez-vous de la formation des infirmières au* counselling *?

Je ne suis pas sûre que les infirmières aient le temps de jouer ce rôle, compte tenu de leurs tâches. Elles peuvent entendre ce que dit un malade mais elles le font généralement sans le savoir : elles ont des relations spontanées, immédiates, de personne à personne. Le *counselling* ne peut pas être comparé à la psychanalyse, ni même à une psychothérapie. C'est d'un autre ordre. Dans le *counselling*, on écoute et, parfois, on conseille le patient. Tout le monde est capable, selon ce qu'il est, d'entendre la souffrance de l'autre et éventuellement de donner une réponse. Mais le psychiatre, lui, ne donne jamais de réponse : c'est le patient qui trouve sa propre réponse…

Que pensez-vous de la notion de prise en charge psychologique ?

Dans la notion de prise en charge, on admet que l'autre est une charge… Et qu'on le prend. Il n'est donc plus libre. Doit-on faire bouger le comportement, l'inconscient de quelqu'un qui ne le veut pas ? On ne s'est pas beaucoup posé la question quand il s'agit du sida. Si l'on admet que la personne contaminée est autonome et responsable, on admet aussi qu'elle est capable de recevoir ce qu'on veut lui dire et d'en faire sa propre mouture… Ou alors on prétend que, parce qu'on a le sida, on est irresponsable. Ce qui ouvre un autre débat. Aujourd'hui, je suis frappée par le fait que l'accession au soin se fasse envers et contre tout. D'où vient ce désir de soigner à tout va ? Il existe très souvent autant chez les médecins que chez les malades. Dans ce désir du soignant, il n'y a pas d'espace pour que le patient prenne le temps d'élaborer quelque chose ; cette élaboration peut lui prendre 24 heures ou plusieurs années. C'est cette incapacité à considérer le désir propre du patient qui est sous-tendue dans la notion de prise en charge psychologique. On peut apporter tout ce qu'on voudra à la personne souffrante, sans pour autant qu'elle avance d'elle-même et pour elle-même.

Propos recueillis par **Pierre Luton**

La posture pragmatique d'un président modérément interventionniste

Patrick Stoessel, psychiatre-psychanalyste à l'hôpital de l'institut Pasteur, a été élu à la tête de l'association Didier-Seux le 4 janvier dernier.

« JE REÇOIS *des patients à un stade avancé de la maladie, avec des lésions cérébrales organiques dont la lecture symptomatologique n'est pas toujours évidente : dans bien des cas, j'aurais préféré les avoir vus à un moment asymptomatique pour pouvoir faire la part des choses entre ce qui provient de la pathologie actuelle et ce qui peut être attribué à une psychopathologie antérieure, éventuellement indépendante de l'infection à VIH* », explique Patrick Stoessel.

De là à souhaiter que toute personne séropositive bénéficie d'un entretien psychologique lorsqu'elle est encore asymptomatique, il n'y a qu'un pas… que ne franchit pas ce psychiatre. Cela demeure une question *« complexe »*, souligne-t-il. Presque un dilemme. D'un point de vue strictement psychiatrique, Patrick Stoessel se prononce pour un entretien *« pas trop tard »* afin de *« s'assurer qu'il n'y a pas de pathologie psychiatrique préexistante qui pourrait rendre plus difficile le diagnostic de symptômes ultérieurs »*. En cela, il se positionne dans la continuité des objectifs de l'association. Notamment celui qui consiste à faire reconnaître la dimension psy dans l'infection à VIH.

Mais, si le nouveau président de Didier-Seux estime, comme Mariannick Merckx, que les soignants ont souvent tendance à considérer le psy comme un intermédiaire, il se veut plus pragmatique. Il rappelle que les psys sont formés pour être confrontés à une situation émotionnelle importante : *« C'est une question d'expérience et de travail sur soi-même. Cela ne fait pas partie de la formation habituelle des médecins… »*

Patrick Stoessel insiste enfin sur un des moments clés de l'histoire de l'infection à VIH : le test, sa prescription et la remise du résultat. *« Il n'est pas toujours besoin de psychologiser le test ou de renvoyer sur un psy*, indique-t-il, *mais il est important d'accompagner le consultant dans ce moment où l'on remarque une morbidité psychopathologique importante (angoisse, dépression…). »* Patrick Stoessel rappelle l'absolue nécessité de sensibiliser les prescripteurs de test, notamment, à l'écoute et au dialogue. Il explique ainsi que lors des enseignements post-universitaires qu'il assure auprès de médecins généralistes, il leur conseille de rédiger la prescription du test sur une ordonnance à part et *« non pas à la va-vite, en fin de consultation, sur le bas d'une ordonnance »*.

Une façon aussi de permettre au patient de réfléchir au pourquoi de sa demande à ce moment précis de son histoire, et de pouvoir en parler.

P.L.

Genèse d'une association

L'association Didier-Seux a été créée en 1987. Elle est la première association spécifique des questions psychologiques et psychiatriques liées au sida.

« LE BUT *de l'association*, raconte Mariannick Merckx, présidente de 1990 à 1996, *était de contribuer à la recherche et aux soins des manifestations psychosociologiques et psychopathologiques liées aux infections induites par le VIH, et de lutter contre toutes les formes de discrimination. On lui a donné un second titre générique, « Santé mentale et sida », afin de montrer que nous nous intéressions à tous les aspects de la question : troubles à la fois psychiques, psychiatriques et psychologiques… »*

« Quand Didier Seux est mort, tué par un de ses patients le 30 avril 1987, nous nous sommes retrouvés avec ses carnets d'adresses et de rendez-vous, qui étaient impressionnants. Il était interne des hôpitaux psychiatriques, chef de clinique et assistant praticien hospitalier, et consacrait la plupart de son temps à ses patients du centre Jean-Wier, à Puteaux. Egalement cofondateur des associations Aides et Aparts, Didier Seux a pris très tôt l'initiative d'alerter les structures officielles, administratives et sociales, les associations, les groupes caritatifs et religieux… Il a voulu faire prendre conscience à ceux qui ne se sentaient pas concernés, à l'époque, de l'impact psychosocial que cette épidémie allait avoir. »

« Personne, parmi ceux qui le connaissaient, n'était capable de prendre sa suite. Nous étions tous trop occupés. Nous avons donc décidé de remplacer, si je puis dire, une personne physique par une personne morale pour poursuivre son œuvre. L'association s'est créée notamment grâce à Christiane Charmasson, qui a été sa première présidente, jusqu'à la fin de l'année 1990. »

P.L.

Bordeaux, Lyon, Marseille : des besoins et des réponses diversifiés

L'exemple de trois grandes régions révèle les acquis, manques et différences de la prise en charge psychiatrique des patients infectés par le VIH en France. Les choses se compliquent en particulier dès lors qu'il s'agit de problèmes neuropsychiatriques lourds. Les psychiatres et les infectiologues ont alors tendance à se renvoyer la balle.

BORDEAUX

A Bordeaux, le maillage de prise en charge psychiatrique est organisé autour de trois pôles : le CISIH, l'Unité de santé mentale et sida, et le Groupe d'aide psychologique et sociale. Les psychiatres pénitentiaires et les praticiens impliqués dans la lutte contre la toxicomanie – les premiers praticiens confrontés au VIH – s'organisèrent dès l'émergence de l'épidémie, semble-t-il sans connaître les mêmes difficultés qu'en région parisienne. Le petit nombre de structures concernées et la proximité géographique ont facilité les choses : toutes les personnes infectées par le VIH de la ville sont suivies dans l'un des quatre services spécialisés du Centre hospitalier régional, qui comprend en tout trois hôpitaux : Saint-André, Pellegrin et Haut-Lévêque. Et le Centre hospitalier spécialisé (c'est-à-dire l'hôpital psychiatrique) est adjacent de Pellegrin, tous deux étant situés au centre de Bordeaux. Or, c'est de ce CHS que dépend l'Unité santé mentale et sida, née sous l'impulsion de Jean-Philippe Ferrière, qui prit en main les rênes du poste « psy » du CISIH dès sa création en 1989. Deux psychiatres à mi-temps et deux psychologues à temps plein interviennent dans les services de médecine interne des hôpitaux Pellegrin et Haut-Lévêque, assurant un travail de psychiatrie de liaison ainsi que la coordination entre les équipes de prise en charge après l'hospitalisation. « *L'Unité de santé mentale et sida, le CISIH et le réseau ville-hôpital sont regroupés dans les mêmes locaux de l'hôpital. Les occasions de rencontres et d'échanges sont donc nombreuses. Nous avons notamment institué, en plus des réunions officielles du contrat d'objectifs de la DDASS, deux autres groupes de travail dont l'un réfléchit aux aspects « psy » à développer, tandis que l'autre aborde les problèmes cliniques au quotidien* », explique le Dr Rager, psychiatre.

« Dans des cas rares, mais difficiles à résoudre, les infectiologues et les psychiatres ont tendance à jouer au jeu de la "patate chaude" »

Un second pôle d'intervenants est regroupé au GAPS (Groupe d'aide psychologique et sociale). Cette association de prise en charge de toxicomanes implantée à l'hôpital Saint-André, au Centre de transfusion sanguine et à l'hôpital des Enfants de Bordeaux, réunit quatre spécialistes à plein temps (deux éducateurs, une assistante sociale, un psychologue) qui assistent les équipes soignantes du CDAG, suivent les malades hospitalisés et en ambulatoire dans les services d'adultes et d'enfants. « *Notre présence, la mise sur pied de réunions mensuelles pour les équipes soignantes ont fait décroître l'intolérance qui pouvait exister face aux problèmes de décompensation* », indique Jean-Michel Vermande, directeur du GAPS. La prise en charge déborde des murs de l'hôpital : le GAPS a ouvert en 1990 un lieu d'accueil de cinq chambres pour ceux qui attendent un logement.

LYON

« *La position du service public de psychiatrie consiste à traiter et à accueillir les personnes séropositives comme les autres* », résume le Dr Jean-Paul Vigna, psychiatre au CHS Saint-Jean-de-Dieu à Lyon. L'idée d'un comité sida, apparue dès le début de l'épidémie, aussi bien que celle de conventions spécifiques entre hôpital général et établissements spécialisés, ont donc volontairement été écartées, par souci de ne pas créer d'étiquette « psy-sida ». La prise en charge s'est pourtant organisée, au cas par cas, mais de façon informelle. Dans les trois services de Maladies infectieuses accueillant les personnes infectées par le VIH, le soutien psychologique, l'aide aux toxicomanes se sont développés et permettent, semble-t-il, de répondre à la majorité des demandes. Des liens entre le CISIH et le CHS permettent d'accueillir les patients en situation aiguë en milieu spécialisé.

En revanche, la prise en charge des problèmes neuropsychiatriques graves reste épineuse. « *Ces cas sont rares, mais difficiles à résoudre, les infectiologues et les psychiatres ayant tendance à jouer au jeu « de la patate chaude »*, déplore Jean-Paul Vigna. *Psychiatres et somaticiens connaissent mal leurs domaines d'action respectifs. Il faudrait développer les liens techniques, faire évoluer les représentations qu'ont les acteurs de la prise en charge. Nous aurions pour cela besoin d'une instance de concertation, qui reste à créer.* »

MARSEILLE

Sur les deux comités sida créés à Marseille, un seul fonctionne normalement. Les services de médecine et d'infectiologie ont été pourvus en vacations de « psy » et, là aussi, l'accent est mis sur les carences concernant la prise en charge des pathologies neuropsychiatriques. D'après une enquête effectuée dans les services de médecine du CISIH, plus de la moitié (52,9 %) des patients admis dans l'ensemble des services de moyen séjour spécialisés présentaient des manifestations neurologiques. Ils étaient 27,4 % en court séjour et 18,1 % en extra-hospitalier (1). « *Tous les patients en moyen séjour sont vus systématique-*

ment et régulièrement par un psychiatre», note le rapport, qui souligne plus loin la quasi-inexistance de prise en charge palliative dans ce secteur. Le problème est plus aigu pour les patients qui regagnent leur domicile. «*En extra-hospitalier, parmi les patients sida atteints de troubles neuropsychiatriques, on dénombre un tiers de patients agités ou délirants. (...) Une prise en charge spécialisée en psychiatrie n'est pas organisée dans ce secteur.*»

En outre, le rapport souligne que «*peu de patients atteints par des troubles neuropsychiatriques sont en attente d'une place pour sortir de l'hôpital (6,6 %). On peut s'interroger sur l'adaptation des solutions choisies. Cent soixante-dix-sept patients sur 391 retournent à leur domicile sans l'aide d'un service extra-hospitalier (HAD ou SIAD), et ce malgré des besoins mis en évidence.*» (2) Or, la même étude fait très vite remarquer que, pourtant, l'autonomie des patients pris en charge chez eux est souvent limitée (70 % des patients en question sont grabataires), que les besoins lourds de prise en charge «*varient de 23,7 % à 54,2 % selon le type de soins*», et que les besoins de soins liés à la vie quotidienne sont également très importants.

Autant de constats de carence qui donneront lieu, courant 1996, à la mise en place de plusieurs groupes de travail. «*Ils mettront notamment sur pied une communication afin que les structures existantes – en particulier les centres médico-psychologiques (CMP), qui sont gratuits et qui offrent des soins de proximité – soient mieux connues du public*», annonce Géraldine Brun (DDASS de Marseille). D'autres réflexions devraient être menées sur l'amélioration de l'articulation entre les psychiatries publique et privée, et, dans l'hôpital, aux façons de rémunérer les psychiatres et psychologues sollicités en renfort des vacataires.

N.C.

Notes :

(1) G. Brun *et al.*, «Prise en charge hospitalière et extra-hospitalière des patients VIH avec manifestations neuropsychiatriques», rapport d'une enquête réalisée par la DDASS, le CISIH et le coordinateur médical du CISIH de Marseille.

(2) Cette étude n'a pas pris en compte l'intervention des réseaux ville-hôpital, des professionnels de santé libéraux, ni la présence d'aides-ménagères à domicile.

Fréquence et nature des besoins dans les services hospitaliers

Une enquête menée en 1994 sur seize CISIH de province confirme certains manques en matière de neuropsychiatrie, notamment concernant les toxicomanes et les patients à domicile.

LA FRÉQUENCE des demandes d'intervention psychiatrique pour les patients infectés par le VIH et pris en charge dans un service de médecine diffère selon les services. L'enquête effectuée en 1994 dans les seize CISIH métropolitains (hors Paris) montre en effet que celle-ci variait de 4 % à 30 % des malades hospitalisés aux mois de mai et juin 1994. «*Cette différence peut s'expliquer par la présence de toxicomanes en nombre important dans certains services, mais aussi par un amalgame entre les interventions de nature psychologique et les interventions de nature psychiatrique*», indiquait le rapport de la mission.

Les besoins des malades auxquels les services ont le plus de mal à répondre sont les états psychiatriques aigus (45 % des services), les troubles du comportement et les états confusionnels (32 % des services), les difficultés de prise en charge ambulatoire (23 % des services).

Huit services s'estimaient satisfaits des réponses qu'ils apportaient eux-mêmes aux besoins psychiatriques et psychologiques de leurs patients, contre sept avouant des carences en la matière. Quatre points à améliorer étaient évoqués dans la prise en charge des malades : ils concernent ceux en phase aiguë (pour lesquels des « lits de crise » pourraient être créés au sein de l'hôpital), ceux présentant des séquelles de pathologies neurologiques graves (pour qui la création de structures de lits de suite est souhaitée), les patients à domicile et en fin de vie (possibilité de visites à domicile du secteur psychiatrique), et la prise en charge des toxicomanes, face auxquels les services se sentent très démunis.

N.C.

Agence nationale de recherches sur le sida
Appels d'offres 1997

• Projets de recherche

Les projets peuvent porter sur tous les domaines de la recherche fondamentale ou appliquée, notamment la virologie, l'immunologie, la recherche clinique et physiopathologique, l'épidémiologie, la santé publique et les sciences de l'homme et de la société. Il n'y a aucune restriction thématique ; néanmoins, l'ANRS serait particulièrement intéressée par des projets axés sur la physiopathologie, le déficit immunitaire et la nutrition. Pour le domaine des sciences de l'homme et de la société, une note précisant les priorités sera jointe au dossier de candidature. Un effort particulier sera fait pour la recherche en Afrique ; les différentes modalités de soutien sont détaillées dans une annonce spécifique.

Cet appel d'offres est ouvert à tout laboratoire ou organisme de recherche français, public ou privé.

Pour toute demande de soutien à plus d'un projet de recherche, les équipes doivent déposer à l'ANRS autant de dossiers que de projets développés.

• Bourses de recherche

Les bourses sont destinées à des chercheurs français ou étrangers pré- ou postdoctorants de moins de quarante ans (titulaires au minimum d'un DEA ou diplôme équivalent) et travaillant en France dans tout domaine de recherche sur le sida et la rétrovirologie humaine. Les chercheurs étrangers confirmés peuvent, sans restriction d'âge, soumettre une demande pour une étude réalisée en France. Les demandes doivent être présentées par l'intermédiaire du laboratoire ou organisme d'accueil français où s'effectuera la recherche.

• Appel d'offres conjoint ANRS-ministère de la Coopération

Recherches sur le sida en Afrique subsaharienne, dans les Caraïbes et dans le Pacifique.

Cet appel d'offres conjoint s'applique à des projets de recherche clinique, épidémiologique, en sciences de l'homme et de la société appliqués à la pathologie africaine dans le domaine du sida et de la rétrovirologie humaine. Les recherches de biologie fondamentale n'entrent dans le cadre de cet appel d'offres que dans la mesure où elles seront réalisées, au moins en partie, en Afrique.

• Contrats d'initiation à la recherche clinique

L'ANRS lance, au titre du budget 1997, un appel d'offres spécifique pour des contrats d'initiation destinés, d'une part, aux équipes nouvellement impliquées dans le champ de la recherche clinique sur l'infection par le VIH et, d'autre part, aux équipes confirmées voulant initier une recherche dont la faisabilité reste incertaine.

Important : tous ces appels d'offres 1997 seront clos le lundi 17 juin 1996.

*Agence nationale de recherches sur le sida, Appels d'offres, 66 bis, avenue Jean-Moulin, 75014 Paris. Tél. : (1) 44 12 26 00 - Fax : (1) 44 12 26 01.

UN ENTRETIEN AVEC JEAN-FRANÇOIS GIRARD*

«La dissolution des structures spécifiques au sida n'est pas à l'ordre du jour»

Comment concevez-vous le partenariat entre l'Etat et les associations ?

Je ne conçois pas l'action de l'Etat en santé publique – mais j'imagine qu'il en est de même dans de nombreux secteurs – sans une coopération avec des associations, singulièrement celles qui représentent des malades. Si des choses positives ont été faites dans la lutte contre le sida, c'est bien parce qu'il y a cette coopération étroite entre les services de l'Etat et les associations, et que les uns et les autres dialoguent et travaillent ensemble.

Je sais bien que cette coopération – c'est pourquoi j'hésite à utiliser le mot de partenariat, pourtant bien commode – est loin d'être idyllique. Je conçois que les associations se sentent parfois frustrées par rapport au fonctionnement de l'administration. Cette dernière doit prendre en compte, il est vrai, l'ensemble des contraintes. Il faut aussi distinguer les associations qui représentent les intéressés et celles qui gèrent des équipements ou des services et qui assurent une mission de service public, même si parfois ce sont les mêmes. Avec ces dernières, il faut définir et préciser les modes de relation. Si l'association doit disposer des moyens de fonctionner normalement, il faut aussi qu'il y ait des moyens de contrôle et d'évaluation. Il est normal que des organismes comme l'IGAS ou la Cour des comptes puissent exercer leur contrôle y compris sur les associations qui reçoivent des crédits provenant de la générosité publique.

Les structures spécifiques créées pour répondre à l'épidémie vous paraissent-elles toujours les mieux adaptées au contexte actuel ?

Pour éviter toute interprétation restrictive de mes commentaires ci-après, ma réponse à votre question est oui, au plan de la nécessité et de la légitimité. Si le sida a permis l'émergence de réponses sociales et médicales appropriées ainsi que d'idées, d'outils ou de projets nouveaux, cela n'a été possible que grâce à une spécificité des réponses. Celle-ci justifie par exemple l'existence d'une division sida dotée d'un budget de 450 MF, soit le dixième du budget que gère la DGS et qui rassemble également le sixième des effectifs de la direction. Un tel effort financier et administratif est légitime parce que l'efficacité de la lutte contre le sida en dépend. Il est légitime également que l'on cherche à ce que les réponses élaborées pour le sida constituent un vecteur d'innovation pour la santé publique en général. Par exemple, la lutte contre le sida, où les associations sont indéniablement plus écoutées que dans d'autres pathologies, a permis de constater que le soutien social aux malades était mal organisé. Il existe un soutien social pour les personnes handicapées, les familles, les personnes âgées, mais bien peu pour les malades.

Le travail de la division sida est aussi de veiller à ce que des réponses spécifiques au sida puissent être utiles à d'autres pathologies.

Le travail de la division sida – et c'est là l'une des missions de Mme Deybach, nouvellement nommée chef de la division sida – est de renforcer autant que nécessaire ces outils et de veiller à ce que des réponses spécifiques puissent être utiles à d'autres pathologies. C'est le cas des réseaux ville-hôpital qui s'élargissent à d'autres secteurs de la santé : toxicomanie, alcool, cancer, etc.

J'ai toujours veillé à ce que ma direction ait une attitude assez expérimentaliste à l'égard des solutions nouvelles d'organisation de soins et qu'elle n'affirme pas *a priori* que telle ou telle est inopportune. A une condition, c'est que l'on soit bien d'accord pour convenir qu'il faut les évaluer et y mettre un terme si cela ne marche pas.

En résumé, les structures spécifiques, en matière de sida, me paraissent toujours légitimes et nécessaires. Il faut avoir la préoccupation de transférer les innovations dans d'autres secteurs. A terme, il est posssible qu'il faille s'interroger sur la pérennité de ces structures, mais on n'en est pas là. Nous n'envisageons pas, comme aux Pays-Bas, de supprimer brutalement les structures administratives spécifiquement chargées de traiter le sida.

La déconcentration de la lutte contre l'épidémie prépare-t-elle la dissolution de la division au sein de la DGS ? Des rumeurs font déjà état de la suppression de postes de chargés de mission…

La déconcentration de l'action de l'Etat répond à une logique de bon sens et d'efficacité. Les projets de la France entière ne seront plus étudiés à Paris, ce qui paraît une bonne chose. Mais la déconcentration découle également de la loi, celle du 6 février 1992 et du décret du 1er juillet 1992, portant charte de la déconcentration. Déconcentrer ne signifie pas transférer purement et simplement des compétences aux services déconcentrés. Il faut accompagner le mouvement, soutenir les services, veiller à la remontée de l'information permettant de connaître ce qui se passe sur le terrain.

Cette réforme n'a rien à voir avec l'hypothèse que vous évoquez de la dissolution de la division sida. Ceci nous ramène à la question précédente sur la spécificité des structures et j'y ai répondu.

Il n'est pas prévu de supprimer des postes de chargés de mission à la division sida ni encore moins, cela va sans dire, dans les services déconcentrés, où nous venons en deux ans de créer cinquante-quatre postes supplémentaires. Il demeure que les effectifs de la division sida n'augmenteront plus et qu'il est nécessaire qu'il y ait plus d'échanges entre celle-ci et l'ensemble de la direction pour réaliser le transfert d'innovations que j'évoquais tout à l'heure. Ceci devrait être facilité par l'implantation prochaine de la DGS dans les locaux de Ségur.

Comment appréhendez-vous les avancées thérapeutiques annoncées à la conférence de Washington ?

Je ne prends pas, bien entendu, le mot «appréhender» dans le sens d'«envisager avec inquiétude». Le sida nous a appris à être humbles et à nous méfier des effets d'annonce. Les trithérapies sont perçues par beaucoup comme étant peut-être un tournant majeur dans le traitement de l'épidémie. On traite bien d'autres facteurs infectieux, et pourquoi pas l'infection par le VIH ? On n'en est certes pas là, et nous manquons du recul nécessaire à l'appréciation de l'efficacité de ces avancées thérapeutiques. Si elles se révèlent efficaces, il est certain que le regard porté sur cette maladie changera et qu'il faudra adapter, et probablement renforcer, les efforts de prévention.

Craignez-vous que les pressions en faveur du dépistage obligatoire, par exemple, se fassent plus pressantes ?

Nous avons eu souvent à résister à ce type de pression. Sans doute, dans l'hypothèse de la question précédente, l'incitation au dépistage se ferait-elle plus pressante. Ce ne sera pas la même chose de dire aux gens : *«Il faut vous faire dépister parce qu'il y a un traitement.»* Il demeure que les principes de dépistage volontaire et éclairé, ainsi que de respect de la confidentialité et de soutien de proximité, ne me paraissent pas pouvoir être remis en cause.

Alors que l'heure est aux restrictions budgétaires dans le domaine de la santé, n'y a-t-il pas un risque pour la prise en charge du sida ?

Il s'agit moins de restrictions budgétaires que de la recherche d'une meilleure maîtrise des dépenses de santé. En d'autres termes, *«soigner mieux sans nécessairement dépenser plus»*. Au demeurant, il ne suffit pas de demander toujours plus d'argent, mais il faut d'abord démontrer les besoins à prendre en compte et la capacité à y répondre. S'agissant du coût des trithérapies, le Premier ministre et le secrétaire d'Etat à la Santé et à la Sécurité sociale ont rappelé qu'il n'y aurait pas d'obstacle financier à la prise en charge des nouveaux traitements.

Propos recueillis par
A.S., C.M. et **LdV**

** Directeur général de la Santé et délégué interministériel à la lutte contre le sida.*

VIENT DE PARAÎTRE

• **«Le public face à la menace du sida. Volume II : Gérer le risque»,** *Geneviève Paicheler, rapport de recherche ANRS, janvier 1996, 120 p. CERMES, 182 boulevard de la Villette, 75019 Paris.*

• **«Sexualité et sida. Recherches en sciences sociales»,** *ouvrage coordonné par Nathalie Bajos, Michel Bozon, Alain Giami, Véronique Doré et Yves Souteyrand, Ed. ANRS, coll. Sciences sociales et sida, 400 p. ANRS, 66 bis avenue Jean-Moulin, 75014 Paris. Tél. : 45 41 12 00*

• **«La double rencontre : toxicomanie et sida»,** *sous la direction de Jean-Claude Rouchy, Ed. Erès, janvier 1996, 350 p., 145 F. Editions Erès, 11 rue des Alouettes, 31520 Ramonville Saint-Agne. Tél. : 61 75 15 76*
Cet ouvrage collectif retrace les actions et les réflexions menées depuis 1987 dans le cadre du «dispositif toxicomanie et sida», dont la mission est de promouvoir la collaboration entre professionnels de la toxicomanie et professionnels du sida.

• **«Psychologues au temps du sida»,** *Psychologues et Psychologies, Bulletin du syndicat national des psychologues, n° 126-127, octobre 1995, 80 F. Syndicat national des psychologues, 40 rue Pascal, 75013 Paris. Tél. : 45 87 03 39 Fax : 45 35 25 83*

• **Le ministère de la Santé publique et de l'Assurance maladie** *publie deux petits guides d'information d'une vingtaine de pages chacun, destinés à aider pharmaciens et médecins généralistes dans leur gestion quotidienne de la toxicomanie. Intitulés* «Pharmaciens et toxicomanes : Prévention des risques infectieux - Traitements de substitution», *et* «Médecins et toxicomanes : Traitements de substitution des pharmacodépendances aux opiacés», *ces guides sont diponibles au CFES, 2 rue Auguste-Comte, 92170 Vanves. Tél. : 46 45 45 00 Fax : 46 38 03 66*

• **«ABC du sida»,** *sous la direction de Michael W. Adler, Ed. Maloine, BMJ Publishing Group, 200 p., 198 F. Editions Maloine, 27 rue de l'Ecole-de-Médecine, 75006 Paris. Tél. : 43 25 60 45 Fax : 46 34 05 89*
En dix-sept chapitres rédigés chacun par des spécialistes anglo-saxons de la question, cet ouvrage fait le tour des principaux aspects (médicaux, sociaux, de santé publique, etc.) de l'épidémie, avec pour objectif de les rendre accessibles à un public aussi large que possible.

• **«Le praticien face au sida»,** *2e édition, sous la direction de Serge Kernbaum, Ed. Flammarion, coll. Médecine-Sciences, 368 p., 360 F. Editions Flammarion, 26 rue Racine, 75278 Paris Cedex 06. Tél. : 40 51 31 00*
Réédition entièrement remise à jour et augmentée de cet ouvrage de référence à destination des médecins de ville et hospitaliers.

• **Le laboratoire Schering-Plough** *vient de publier la monographie du Subutex® (buprénorphine), présentant les données toxicologiques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et cliniques du produit, ainsi que ses indications. Un petit livret de questions-réponses sur le Subutex® est aussi disponible. Laboratoire Shering-Plough, 92 rue Baudin, 92300 Levallois-Perret. Tél. : 41 06 35 00*

• **«L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine»,** *Bulletin officiel n° 95/10 bis, 1er décembre 1995, 385 p., 85 F. Direction des Journaux officiels, 26 rue Desaix, 75727 Paris Cedex 15. Tél. : 40 58 78 78 Fax : 45 79 17 84*
Cette quatrième édition du *Bulletin officiel* consacré aux questions liées à l'infection par le VIH actualise la précédente, datée de 1991, et rassemble l'essentiel des textes de loi élaborés depuis 1983 – ainsi que des avis et recommandations d'autres organismes, tels le Conseil national du sida ou le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé –, regroupés en dossiers thématiques.

• L'excellente revue **«Prescrire»,** notamment réputée pour ses analyses rigoureuses des nouveaux médicaments commercialisés, vient de fêter ses quinze premières années d'existence. Relevons au sommaire du dernier numéro une présentation très précise du Subutex®.
Prescrire, n° 160, tome 16, mars 1996, 95 F. BP 459, 75527 Paris cedex 11. Tél. : 47 00 94 45 Fax : 48 07 87 32

• **«European AIDS Directory»,** *NAM Publications, 3e édition, janvier 1996, 310 p. NAM Publications, 16a Clapham Common Southside, London SW4 7AB, Angleterre. Tél. : 44 171 627 3200 Fax : 44 171 627 3101 Email : info@nam.org.uk*
Le NAM (National AIDS Manual) publie la troisième édition de son répertoire des associations de lutte contre le sida européennes. Traduit (assez mal pour ce qui concerne le français) en cinq langues (anglais, français, allemand, espagnol et italien), il est l'annuaire associatif de référence.

Mouvement homosexuel : les bégaiements de l'histoire

L'histoire du mouvement homosexuel de 68 à nos jours, à la manière d'une saga existentielle et politique meurtrie par le sida. Distribuant les rôles, l'auteur éclaire les responsabilités passées et les positionnements actuels.

AVANT de servir de préfixe publicitaire, accolé au nom de Mitterrand et fâcheusement galvaudé à la sauce sida, le beau mot de *génération* fut le titre d'une saga, signée Hervé Hamon et Patrick Rotman, retraçant au travers d'itinéraires individuels l'histoire collective que partagèrent, dans les années soixante et soixante-dix, quelques milliers de jeunes gens enivrés par le mythe de la révolution.

Génération bis : dans le sillage et les marges de groupuscules rompus à l'orthodoxie politique et morale des préceptes de Marx-Engels, Lénine, Trotsky et/ou Mao, fleurirent aussi des doctrines moins en phase avec la dictature du prolétariat mais plus expertes encore dans l'art de manier la dialectique – « *Tout est politique* », disaient les premiers ; les seconds ajoutèrent : « *Notre trou du cul est révolutionnaire.* » Ainsi, parmi ces « militants professionnels », certains choisirent d'être « pédés à plein temps », ce qui était une façon de fusionner la théorie et la pratique.

Il est logique que ces histoires parallèles aboutissent à la formation d'une mémoire, voire d'une mythologie, assez semblable. Que, plus d'une fois, le livre de Frédéric Martel rebatte les sentiers parcourus par Hamon et Rotman. Mais, on le sait, deux êtres peuvent partager une enfance commune sans du tout connaître le même destin à l'âge adulte. Au bout de la jeunesse de la fine fleur de ces enragés, qui n'ont pas changé le monde mais ont sans doute notablement contribué à faire évoluer la société, il y avait une carrière dans le journalisme, la publicité, la politique, l'université ou l'édition ; mais il y avait aussi le sida, ennemi mortel un temps invisible, qui concernera au premier chef les plus chauds partisans de la « libération (homo)sexuelle ».

C'est pourquoi ces deux histoires ne peuvent pas s'écrire de la même façon : comme Hamon et Rotman, Martel choisit de la construire au travers du parcours d'individus emblématiques, mais, à leur différence, il ne peut pas s'en distancier par un mécanisme de flash-back, en nous faisant partager le regard à rebours que les personnages portent sur eux-mêmes, avec dix ou vingt ans de recul. Trop nombreux sont les disparus parmi les hérauts et figures de cette *Génération bis* qui connut plusieurs vagues. Ceux qui ne sont pas morts sont encore aujourd'hui acteurs de l'histoire immédiate, et cet engagement présent filtre leur mémoire et leur discours.

Tout ceci explique que l'auteur, mélangeant les genres et variant les registres, sans lésiner sur le travail de recherche documentaire et de confrontation de témoignages, donne parfois l'impression de tirer les fils des personnages de cette histoire testimoniale qui, pour l'heure, ne s'est pas trouvé d'autre récipiendaire.

Deux époques scandent ce récit qui retrace toutes les dimensions culturelles et sociales de la mouvance homosexuelle, et en particulier son interface féministe. La première débute à l'aube des années soixante-dix, avec la révolte des homosexuels de San Francisco contre les brimades policières, connue sous le nom de Stonewall, et durera une quinzaine d'années. Elle correspond à la montée en puissance des « radicaux » (dont le bras armé politique organisé dans le FHAR et le CUHAR se déploiera dans deux relais médiatiques privilégiés : *Libération* puis *Gai-Pied*) qui bousculent le mouvement intégrationniste et réformiste regroupé autour de l'association Arcadie (dont les héritiers se retrouveraient aujourd'hui dans David et Jonathan). Pour aller vite, les premiers n'étaient jamais en retard d'une provocation contre toute forme d'ordre moral régissant la sexualité, qu'il soit marqué par l'hypocrisie ou la pudeur, se disant « *tantes* », « *folles* », « *pédés* » et fiers de l'être ; tandis que les seconds se définissaient comme « *homophiles* » (sic), selon l'expression aujourd'hui disparue employée à l'époque par Alexandre Baudry, fondateur d'Arcadie, qui allait en prononcer l'autodissolution en 1982, date à laquelle le tout jeune journal *Gai-Pied* atteignait 30 000 exemplaires, c'est-à-dire le nombre d'abonnés au bulletin d'Arcadie en 1975, sept ans avant.

Dans le livre, une figure radicale se détache de cette période, celle de Guy Hocquenghem, trublion inventif et talentueux de la littérature et du journalisme, fondateur du FHAR. On peut lui opposer celle de Jean-Louis Bory, écrivain et critique de cinéma (cette dernière qualité n'étant pas la seule qu'il partage avec Serge Daney, mort du sida en 1994), qui se refusait à vivre son homosexualité dans le dilemme de la honte ou du prosélytisme, se disant peu enclin au rôle attitré de « *pédale de gauche* » que d'aucuns voulaient lui faire jouer. A l'époque, les introvertis phobiques avaient encore pignon sur rue. Mais, parmi d'autres, on s'en voudrait de ne pas rappeler l'existence d'un infect cafard, Renaud Matignon – officiant comme éditorialiste au *Figaro Magazine*, qui se fendit de cette épitaphe répugnante : « *Chemin faisant, Bory milite un peu dans la résistance. Il n'a pas dû faire reculer la division Das Reich, mais il a trouvé de belles poitrines viriles et en tira une conclusion : il était homosexuel. Il serait désormais le Pancho Villa des éphèbes (...) fabriquant des bouffons du gauchisme, des prosélytes du petit garçon.* »

Foucades sans conséquence et méprise fatale

Fin du premier épisode. Jusque-là, Hocquenghem et les autres radicaux s'étaient souvent trompés. Il n'est qu'à rappeler leurs positions hallucinantes sur le viol, justifiées par le refus d'en recourir à la « *justice bourgeoise* », mais pas seulement ; qui fait dire aux uns : « *Une petite pénétration, ce n'est quand même pas Dachau* », et aux autres : « *La vengeance est, paraît-il, un plat de femmes violées.* » Mais leurs foucades ne portaient guère à conséquence avant la méprise totale et fatale qui, contre toutes les évidences s'additionnant mois après mois, les fit s'arc-bouter au déni du sida jusqu'en 1985. Pendant deux ans, donc, toutes les figures de rhétorique sur le thème du complot réactionnaire et homophobe demeurèrent leur seule réponse à l'émergence galopante de l'épidémie. Encore faut-il ajouter qu'outre le temps perdu jusqu'à cette conversion au principe de réalité, s'ajouta pour beaucoup celui nécessaire à l'acquisition de la pleine conscience de ses responsabilités.

Cette méprise est l'axe central du livre : comment les militants de l'avant-garde homosexuelle furent à l'arrière-garde du mouvement de lutte contre le sida dans les premières années avérées de l'épidémie et pourquoi, cependant, ce mouvement est-il le creuset dans lequel prospère aujourd'hui une tendance communautaro-identitaire (telle qu'elle s'exprime, par exemple, dans la Gay Pride), héritière du radicalisme des années soixante-dix ?

En marge de cette question autour de laquelle tourne toute la seconde partie du livre – riche de précisions, d'anecdotes et d'analyses –, l'auteur s'arrête sur une problématique charnière : celle de l'aveu. Là encore, deux figures s'opposent. D'un côté, Jean-Paul Aron, auteur d'une « confession » à la télévision et dans le *Nouvel Observateur* où il avouait à la fois son homosexualité et son sida, qui fit date en 1988. De l'autre, Michel Foucault, mort dans le secret, secret non dénué de rumeurs, avec son cortège de révélations et de démentis, laissant croire à chacun ce qu'il voulait. Proche disciple du second, Daniel Defert répliquera à Aron qui accuse *post mortem* le maître de son silence : *« Plus on est honteux, plus on avoue ! (...) Dans son œuvre, Michel Foucault a inscrit l'aveu dans une problématique du pouvoir. Il n'a jamais valorisé l'aveu en tant que tel, il en a toujours démontré le processus policier. (...) Il n'y a pas d'obligation d'aveu, il y a plusieurs stratégies de courage. »*

Posée de cette façon, la question mérite sans doute mieux que la conclusion que lui apporte l'auteur, qui *« regrette »* le non-aveu de Foucault *« en termes stricts de prévention »*, au motif que *« l'impact d'une telle annonce aurait pu jouer un premier rôle pour l'alerte de la population, notamment homosexuelle »*. L'argument paraît naïf à force d'être mécanique ; il se réfère en effet à une logique primaire où communication rime avec prévention, logique dont on a maintes fois démontré les limites.

D'ailleurs, puisque les années quatre-vingt n'ont pas été avares de stars sacrifiées publiquement sur l'autel du sida (en particulier le décès de Rock Hudson en 1985, qui eut un impact médiatique considérable), on peut se demander si l'effet le plus certain n'en a pas été, au-delà d'une sensibilisation superficielle et compassionnelle de l'opinion publique, une « sidatification » de l'homosexualité dont les conséquences en termes de prévention ne sont pas exemptes d'effets pervers pour les homosexuels eux-mêmes (cf. les travaux d'Hubert Lisandre).

La matrice sida et le renouveau identitaire

Quoi qu'il en soit, cette « sidatification » de l'homosexualité apparaît bien dans le livre comme la matrice explicite ou implicite de la dynamique sociale à l'œuvre ces dernières années. L'auteur analyse avec rigueur comment cette dynamique opère aussi bien pour le meilleur (la revendication du CUC) que pour le pire (la pulsion victimaire, s'exprimant dans l'affirmation d'un holocauste gay dans les camps nazis de même nature que celui des Juifs, et se prolongeant dans l'équation sida = Shoah).

L'auteur montre clairement que si les fondateurs d'Aides (en particulier la « bande des trois » : Defert, Edelmann, Mettetal) n'avaient pas le même profil militant, ils étaient tous assez éloignés de la mouvance « radicale » ; leur projet et leur action s'inspiraient d'une vision universaliste de la lutte contre l'épidémie, même si celle-ci n'excluait pas une dimension communautaire autour des personnes concernées. Mais il explique aussi comment, de manière relativement paradoxale et souterraine, la montée en puissance des associations de lutte contre le sida a brouillé les cartes, favorisant le renouveau d'un mouvement homosexuel à tendance identitaire, inspiré du modèle anglo-saxon et plongeant ses racines dans la mouvance gauchiste et libertaire des années soixante-dix.

L'auteur ne cache pas sa circonspection critique à l'égard de cette tendance et sa préférence pour le modèle intégrationniste à la française, qui privilégie l'individu sur la communauté (1). Son ton comme sa démarche ne sont pas de l'ordre de la polémique, de sorte que même ceux qu'il prend à rebrousse-poil seront obligés de reconnaître l'honnêteté et la valeur d'un argumentaire qui s'appuie sur un solide exposé des faits. Dans sa préface, il se défend d'avoir voulu procéder selon le schéma suivant : Thèse : libération - antithèse : socialisation - synthèse : sida. En réalité, son livre pourrait aussi bien illustrer une autre forme de démonstration : Thèse : libération - antithèse : sida - synthèse : socialisation. Cela ne change pas sa conclusion qui veut promouvoir l'idée d'une « différence » homosexuelle qu'il serait inutile de vouloir grossir et vain de prétendre gommer. Reste à trouver comment concilier la reconnaissance de la singularité d'un certain désir – son asociabilité (la jouissance dans et par la transgression évoquée par Chéreau, le personnage de *« juif errant dragueur »* conceptualisé par Daney), sa vocation perturbée comme son destin perturbateur (revendiqué à la fois par Hocquenghem et Bory) – avec une forme de normalisation de l'homosexualité.

Laurent de Villepin

Frédéric Martel, « Le rose et le noir », *éditions du Seuil*, 450 p., 140 F.

** Ancien président de l'Association des étudiants gays, l'auteur fut délégué chargé du sida à la direction rocardienne du Parti socialiste en 1993 et 1994. Il collabore à la revue Esprit et au Journal du sida.*

(1) Le dernier chapitre du livre est repris dans les désormais fameuses « notes vertes » de la Fondation Saint-Simon (avril 1996), sous le titre explicite : « La tentation communautaire ».

V I E N T D E P A R A Î T R E

• **« Enfant et sida »,** *Actes des journées d'étude et de réflexion de l'Unité de formation et de recherche de la Fondation pour l'enfance, 15 juin 1995, 80 p. Fondation pour l'enfance, 17 rue Castagnary, 75015 Paris. Tél. : 53 68 16 50 Fax : 53 68 16 59*

• **« Ces virus qui détruisent les hommes. L'histoire des virus des origines à nos jours »,** *Claude Chastel, Ed. Ramsay. Editions Ramsay, 103 boulevard Murat, 75016 Paris. Tél. : 40 71 11 11 Fax : 46 51 45 35*

• **« J'accuse les mensonges qui tuent les drogués »,** *Dr Annie Mino et Sylvie Arsever, Ed. Calmann-Lévy. Editions Calmann-Lévy, 3 rue Auber, 75009 Paris. Tél. : 47 42 38 33 Fax : 47 42 77 81*

Au travers du récit de l'expérience de prise en charge de toxicomanes qu'elle mène en Suisse, le Dr Annie Mino, qui dirige la Division pour toxicodépendants de Genève, dénonce les politiques thérapeutiques et judiciaires instransigeantes qui, sous prétexte de bannir la drogue, ont banni les toxicomanes.

• **« Face à la maladie grave : Patients, familles, soignants »,** *Martine Ruszniewski, Ed. Dunod. Dunod, 15 rue Gossin, 92543 Montrouge Cedex. Tél. : 40 92 65 00 Fax : 40 92 65 97*

Destiné aux professionnels de santé, mais aussi aux familles et aux malades, cet ouvrage entend apporter des éléments de réponse à l'angoisse de mort à travers une meilleure compréhension des processus psychiques de l'accompagnement thérapeutique. L'auteur, psychologue clinicienne au centre de soins palliatifs de l'Hôtel-Dieu à Paris, divise son ouvrage en trois parties, la première faisant l'inventaire des principaux mécanismes de défense des soignants et des patients, la deuxième traitant du travail à mener par le malade et ses proches confrontés à une mort inéluctable, et la troisième abordant la relation soignant-soigné ; le tout illustré de nombreux exemples cliniques concrets.

SANG CONTAMINÉ

La défaite de la santé publique

Retour dépassionné sur l'affaire du sang contaminé avant la reprise (ou le classement ?) des procès en suspens. Aquilino Morelle analyse froidement, avec le scalpel de l'énarque, la faillite du système de santé publique français, avant de promouvoir une réforme urgente dont il livre les clefs.

Il existe peu de médecins énarques dans notre pays, pour des raisons qui touchent tant à la nature d'une profession *libérale* que, sans doute, au recrutement propre aux élites administratives françaises. Aquilino Morelle, 34 ans, apparaît donc atypique de ce point de vue et l'on ne s'étonnera pas qu'il se fasse, dans un ouvrage qui vient de paraître, l'avocat d'une certaine idée de la santé publique.

Le système français de santé publique sort en effet affaibli des quinze dernières années caractérisées, selon l'auteur, par une «*véritable faillite*». Outre les contaminations par le virus de l'hépatite C, celles liées à l'hormone de croissance (par l'agent responsable de la maladie de Creutzfeld-Jakob) et les ravages provoqués par l'amiante, l'analyse d'Aquilino Morelle se concentre sur les contaminations des hémophiles et des personnes transfusées par le virus du sida. L'auteur avait déjà, dans un article remarqué, mis en lumière la responsabilité collective des médecins prescripteurs et, plus encore, replacé l'«affaire» du sang contaminé dans la continuité des erreurs graves en matière de sélection clinique des donneurs entre 1983 et 1985 (1).

Dans l'essai qu'il publie aujourd'hui, il reprend un à un les cinq maillons qui permettaient d'assurer une bonne sécurité transfusionnelle : la sélection clinique des donneurs, l'utilisation d'un test biologique pour écarter les lots contaminés, la destruction de l'agent viral par des techniques de viro-inactivation (dont la plus connue est celle du «chauffage») (2), la limitation de l'usage du sang prélevé sur une personne donnée au bénéfice du traitement d'un seul malade (et non la technique du *poolage*) (3), enfin, la limitation stricte de la transfusion du sang et de ses dérivés aux seuls cas médicaux la nécessitant de façon impérieuse (c'est-à-dire proscrire les transfusions dites «de confort»).

Aquilino Morelle montre bien comment les deux maillons théoriquement utilisables ne l'ont pas été suffisamment : à savoir la sélection clinique des donneurs (en amont ; et théoriquement possible dès 1983), et la limitation rigoureuse des prescriptions médicales des transfusions (en aval) (4) ; ces deux maillons manquants ont contribué de manière décisive à la contamination de très nombreux hémophiles et transfusés, et cela indépendamment des retards de l'année 1985.

Plutôt que de rechercher des responsables ou des coupables, l'auteur s'attache à mettre en lumière des mécanismes, des retards, une responsabilité diffuse, disséminée, refusant dans un même mouvement les deux termes d'une alternative simplificatrice : d'une part la diabolisation (rassurante lorsqu'elle nous conduit à conclure à l'empoisonnement délibéré), d'autre part la fatalité (les hémophiles auraient eux-mêmes sacrifié leur propre vie en refusant d'abandonner les bénéfices en termes de qualité de vie des concentrés de facteur VIII) (5). L'examen distancié des faits disqualifie ces deux approches extrêmes et opposées, l'auteur faisant un constat d'échec à tous les niveaux de la pyramide transfusionnelle, quels que soient les acteurs et les particularités institutionnelles. «*La seule clé d'accès commune à tous ces événements, la seule grille de lecture valable pour les cinq ressorts de ces contaminations sanguines… est la faiblesse de la santé publique.*»

Après avoir mis en lumière de tels mécanismes et de telles irresponsabilités (il faudrait davantage décrire ici l'importance qu'il accorde à la question de la toxicomanie, qui apparaît à ses yeux comme «*l'épicentre de la triple contamination française*»), l'auteur présente des propositions concrètes pour réformer la santé publique : changer de modèle de décision, rendre à l'Etat ce qui lui appartient, introduire une véritable régulation. En définitive, l'essai d'Aquilino Morelle, par-delà le pessimisme du constat, est un ouvrage engagé qui se montre confiant en l'avenir de la santé publique et s'accompagne d'un espoir de changement, car cette défaite «*deviendrait tout simplement insupportable si elle ne débouchait pas sur les réformes qui s'imposent*».

Frédéric Martel

* Aquilino Morelle, «La défaite de la santé publique», *Flammarion*, mars 1996, 389 p., 120 F.

(1) Aquilino Morelle, «Retour sur l'affaire du sang contaminé», *Esprit*, octobre 1993. Ce travail s'inscrit dans la lignée de celui de Michel Setbon, «Pouvoirs contre sida», *Le Seuil*, 1993.

(2) Rappelons que ces techniques ne sont utilisables que pour les seuls dérivés plasmatiques – dont les produits antihémophiliques –, le chauffage étant en particulier impossible à réaliser sur le sang «rouge» (celui utile notamment pour les transfusés).

(3) Usage de fractions plasmatiques riches en facteurs antihémophiliques (facteur VIII ou facteur IX) obtenus par la méthode dite du *pooling* (mélange de lots de plasma de plusieurs milliers de donneurs). Chaque lot de ces concentrés contenant la quintessence coagulante de 2 500 à 10 000 donneurs, le risque de contamination devenait énorme.

(4) L'efficacité des techniques de viro-inactivation ne sera démontrée qu'en 1985 et la mise en place du test ne sera possible qu'à la même période. Les retards, au cours de l'année 1985, de la généralisation des moyens permettant d'assurer la sécurité transfusionnelle ont fait l'objet de nombreux travaux (notamment celui d'Anne-Marie Casteret) et sont au cœur de l'«affaire du sang contaminé».

(5) A. Morelle n'élude pas, néanmoins, la question du «déni» initial des hémophiles et de leurs représentants, et se réfère notamment au travail essentiel de Danièle Carricaburu, «L'AFH face au danger de contamination par le virus du sida», *Sciences sociales et santé*, vol. XI, n° 3-4, octobre 1993.

Une histoire de la transfusion sanguine

Marie-Angele Hermitte, directeur de recherches au CNRS, propose, dans son ouvrage *Le Sang et le droit*, une histoire de la transfusion sanguine au XX[e] siècle. Elle raconte les deux guerres, la création d'un corps de donneurs professionnels, la « route du sang », les origines du bénévolat, bientôt la naissance d'un monopole corporatiste, puis d'un quasi-monopole industriel. Elle décrit surtout l'Europe du sang, *« qui n'en finit pas d'hésiter entre les droits de l'homme et le marché ». « Happés par l'actualité immédiate d'un drame exemplaire, nous ne nous sommes pas encore donné les moyens d'en comprendre la portée politique »*, écrit-elle, tout en mobilisant une somme impressionnante de textes juridiques pour réaliser cet ouvrage de référence.

Marie-Angèle Hermitte,
« Le Sang et le droit, Essai sur la transfusion sanguine »,
Le Seuil, mars 1996, 478 p., 185 F.

Après Alain Finkielkraut et Rony Brauman, Michel Wieviorka s'exprime dans nos colonnes sur les ressorts idéologiques et politiques qui fondent et animent de façon parfois conflictuelle la lutte contre le sida. Se disant hostile aux deux pôles extrêmes de l'universalisme républicain et de l'enfermement communautariste, ce sociologue est néanmoins un défenseur résolu du «droit à la différence» et de l'appartenance identitaire.

Michel Wieviorka : «On ne doit pas diaboliser les affirmations identitaires»

Quelle place occupe, selon vous, la lutte contre le sida dans l'histoire des mouvements sociaux contemporains ?

L'histoire de la lutte contre le sida en France est un cas de figure extraordinaire pour un sociologue – même si la souffrance et la maladie nous imposent de ne jamais parler trop froidement de telles questions. Si l'on me demande quels sont les mouvements sociaux qui caractérisent la société post-industrielle aujourd'hui, je place en effet les associations de lutte contre le sida au premier plan. Les étudiants n'existent plus en tant que mouvement social, le mouvement des femmes est très faible, les luttes liées à l'immigration sont plutôt en creux : un des lieux les plus vivants de conflictualité se trouve donné par la question du sida.

Ce mouvement est profondément original. C'est la première fois, peut-être depuis le Mouvement des femmes de 1970, que l'on voit se constituer en France avec une telle intensité un acteur qui est défini par une combinaison de thèmes strictement culturels, de thèmes proprement sociaux et de thèmes biologiques, c'est-à-dire renvoyant d'une façon ou d'une autre à la nature. Un sociologue n'accepte jamais la naturalisation des problèmes sociaux, et je suis au plus loin des thèses socio-biologistes. Avec le sida, on a pourtant quelque chose qui renvoie à l'idée de nature, car on est dans l'ordre de la maladie. Etre victime du sida, même si l'environnement social et culturel peut jouer, ne peut pas être réduit seulement au social ou au culturel. De fait, un conflit est né autour du sida, une action contestataire s'est mise en place autour de la définition d'un adversaire, et ce conflit a donné naissance à un mouvement social. Il a ses acteurs, les uns plutôt universalistes, mais pas seulement, les autres plutôt communautaristes, mais pas seulement non plus. Cette tension a traversé le mouvement des homosexuels ; elle concerne les toxicomanes, elle divise encore les acteurs de la prévention en direction des migrants ou vis-à-vis des étrangers, comme les hémophiles (1). Cette tension est essentielle parce qu'elle contient en germe la capacité de nos sociétés, en tant que démocraties, à prendre en charge, à traiter, à entendre le point de vue particulier d'un groupe qui pose des questions universelles. On pourrait affiner l'analyse, mais ce qui est essentiel, c'est, d'une part, la constitution d'un acteur, et, d'autre part, la constitution d'un conflit à partir d'une mise en relation d'une identité spécifique et de valeurs générales.

Si on se concentre sur la naissance de l'association Aides en 1984, on constate que les personnes mobilisées au début de l'épidémie – et cela durera jusqu'à la fin des années 1980 – n'appartenaient pas ou peu aux mouvements homosexuels identitaires des années 1970. Comment expliquez-vous ce paradoxe ?

Avec le sida se pose la question de la conjonction de deux combats, de deux contestations qui se sont télescopés. D'une part, le mouvement homosexuel en tant que tel, qui s'est affirmé dans l'espace public à partir des années 70 ; de l'autre, l'action des personnes concernées à un titre ou à un autre par le sida. Chaque combat s'est construit selon des logiques différentes, et dans un cadre propre. Mais, à partir du moment où les homosexuels sont apparus comme faisant partie d'un «groupe à risque», il y a eu collusion entre les deux logiques. Le sida apporte alors à l'action son principe de conflictualité sociale et est très fortement perturbateur. Certains militants homosexuels répondent à l'émergence du sida en insistant sur la priorité au culturel, quitte à en minimiser les risques ; d'autres répondent en insistant sur la priorité du problème social et de santé, tout en minimisant la culture… Le résultat, c'est, dès lors que la minimisation du risque apparaît comme une erreur tragique, la dissolution du premier mouvement, tandis que la minimisation du particularisme culturel apparaît, de son côté, comme facteur d'affaiblissement des acteurs.

Mais je crois que ce phénomène appelle une réflexion plus générale. Nous sommes dans un type de société, que certains appellent post-moderne, où les engagements sont fonction de fragmentations multiples. Lorsque les pôles vers lesquels nous nous engageons changent, s'opposent, se confrontent, il est assez normal que cela s'accompagne de ruptures. Il n'est certainement pas facile de se dire : *«J'étais mobilisé en tant qu'homosexuel, il faut que je me mobilise maintenant contre le sida.»* Ce n'est pas facile d'être sommé de devenir un nouvel acteur social.

En 1987, une scission survient à Aides avec le départ de plusieurs leaders qui vont renforcer Arcat-sida. Puis, en 1989, Act Up apparaît en France et cette association est porteuse d'une affirmation identitaire forte, qui était restée en sourdine aux origines du mouvement…

Il est toujours facile de trouver des explications après coup : il me semble pourtant que cette nouvelle étape était prévisible, sinon nécessaire pour la conflictualisation. Je ne voudrais pas me référer trop lourdement à Georges Sorel, selon lequel plus un acteur est violent – en l'occurrence le mouvement ouvrier –, plus cela prouve qu'il existe, donc qu'il faut de la violence pour réveiller

l'acteur (2). Pourtant, je reste persuadé que c'est la tension entre les associations qui a fait exister le mouvement sida.
Maintenant, s'il s'agit de rendre compte de l'existence de deux pôles dans tout mouvement à forte charge communautaire et radicale, je prendrai un exemple volontairement caricatural ou extrême, le mouvement de Louis Farrakhan (3). Voilà quelqu'un qui dit deux choses : d'une part, qu'il n'aime pas les Juifs et que les femmes doivent rester à la maison – c'est-à-dire qu'il témoigne, pour aller vite, d'un antisémitisme et d'un sexisme d'une grande intensité – ; d'autre part, que le monde noir est détruit, déstructuré, décomposé par la pauvreté, l'exclusion, le racisme. Lui, à coups d'exemplarité, affirme qu'il va redresser la tête et reconstruire la nation de l'Islam. On voit bien là qu'il y a deux faces dans tout communautarisme : à la fois l'appel à la fermeture du groupe sur lui-même, versant insupportable et intolérable, débouchant éventuellement sur le discours de la haine, et une face de régénération, de retrouvailles, de solidarité et de construction de l'acteur. D'un côté, les gens affirment : « *Nous voulons être nous-mêmes* », et, de l'autre, ils disent : « *Nous voulons participer à la vie de la cité.* » Il y a probablement dans l'association Act Up, et de façon fort différente, une opposition entre deux pôles, l'un plutôt d'affirmation identitaire – mais qui ne débouche évidemment pas sur un discours de haine – et l'autre plutôt d'engagement dans un discours politique.
S'ajoute à cela le contexte du pays et du moment. Quand on est dans une situation où il y a peu de médiation et peu d'acteurs, ce qui était le cas avec le sida en France en 1989, les problèmes sociaux et culturels sont directement gérés en termes médiatiques : l'espace des médias est d'autant plus central qu'il n'y a pas d'autres espaces publics. En ce qui concerne le sida, il ne pouvait pas y avoir de relais politiques solides : la gauche était au pouvoir et avait eu une part de responsabilité, sinon de culpabilité, dans les erreurs commises ; la droite était peu capable d'appréhender le problème, en prenant à son compte une thématique de l'engagement et de la contestation. Pas de médiation politique, donc. Pas non plus d'acteurs organisés : les syndicats sont, en France, peu à leur aise face aux problèmes de société ; l'Eglise était hostile au préservatif. Dans ce cas-là, l'acteur n'a qu'une seule solution pour exister : se constituer de manière visible, médiatique, spectaculaire, comme le féminisme à certaines époques.

Depuis le Sidaction du 7 avril 1994, nous sommes entrés dans une nouvelle période. La lutte contre le sida, ses principes et ses acteurs, font l'objet d'un consensus et d'un soutien larges dans la société civile et politique…
On est en effet dans une troisième phase. La tension a été féconde ; elle a permis l'existence d'un mouvement. C'est elle qui a permis au sujet individuel d'exister et au conflit de se construire.
L'acteur s'est constitué. Cela a suscité des débats sur les organisations. Aujourd'hui, inévitablement, puisque le mouvement de lutte contre le sida a réussi et a au moins évité l'ostracisme ou la ghettoïsation des victimes du sida, des critiques vont vraisemblablement se développer sur ses orientations. Le principe même de ces associations, leur fonctionnement, tout cela, une fois le mouvement créé, est susceptible d'être objet de débats. Le mouvement est-il aujourd'hui victime de son succès ? Je dirai surtout que s'il doit encore se renforcer, ce sera non pas par la confusion des deux logiques que j'ai distinguées, non pas par la formation d'une organisation qui chapeauterait et associerait, par exemple, Act Up et Aides, mais par l'existence reconnue de la tension dont j'ai parlé et par la capacité de prendre en charge les différents éléments du problème sans les opposer ni les fusionner dans un discours idéologique. Mais le plus important reste que les structures aient réussi à se constituer…

Quelles perspectives voyez-vous pour l'avenir de ce mouvement ?
Deux types d'échecs menacent les mouvements sociaux. Le premier, c'est la décomposition dans la violence : c'était un risque qui me semble avoir plutôt été évité. Le second, c'est l'hyper-institutionnalisation et la substitution aux pouvoirs publics, qui mène à leur désengagement : c'est le risque symétrique. Par ailleurs, le triomphe des idées portées par un mouvement, leur pénétration dans la pratique et le discours des pouvoirs publics peuvent faire qu'un mouvement n'ait plus de raison d'être. Le mouvement sida ne pourra plus exister le jour où tout le monde dira la même chose et reprendra l'ensemble de ses revendications et de ses analyses.

Le sida n'a pas été appréhendé par les militants homosexuels identitaires au cours des années 1980. La réponse à l'épidémie était alors un immense déni. Depuis, c'est l'inverse qui semble se produire. En créant du lien communautaire, le sida est désormais source de production identitaire : comment analysez-vous ce basculement ?
Je suis convaincu que les morts si nombreuses causées par le sida constituent une sorte de Big Bang fondateur pour le mouvement des homosexuels tel qu'il fonctionne aujourd'hui. Il a fallu du temps, près de dix ans, pour que le militantisme homosexuel renaisse après l'apparition de la maladie.
Je trouve cela très normal. Je trouve même que cela fut rapide. Prenez l'exemple des Juifs de la diaspora, en France : ils ont réellement commencé à se constituer en acteur et à demander des comptes sur ce qui s'était passé avec le régime de Vichy durant la guerre seulement à la fin des années 1960. Il a fallu vingt ans. Je pense que nous n'avons pas encore pris totalement la mesure de ce que signifie le sida dans l'histoire des homosexuels, et avec lui le mouvement de lutte qu'il a engendré.

> « Deux types d'échecs menacent les mouvements sociaux. Le premier, c'est la décomposition dans la violence : c'était un risque qui me semble avoir plutôt été évité. Le second, c'est l'hyper-institutionnalisation et la substitution aux pouvoirs publics, qui mène à leur désengagement : c'est le risque symétrique. »

Alain Finkielkraut établit un parallèle entre la lutte contre le sida, la Gay Pride, le ruban rouge de 1995, et la petite main de « Touche pas à mon pote », le mouvement SOS Racisme de 1985 (4). Quelle comparaison établissez-vous entre ces mouvements ?
Pour prendre la mesure de la comparaison, il faut se souvenir de l'histoire de ces mouvements. Que s'est-il passé au milieu des années 1980 en ce qui concerne les mouvements issus de l'immigration ? Il me semble qu'ils ont réussi à être très spectaculaires, à mobiliser les jeunes, à développer des thèmes très universalistes et, en même temps, qu'ils ont timidement posé la question du droit à la différence. Il y a eu cette brève époque, avec SOS Racisme en particulier. Mais ce mouvement a évolué et a choisi, dès la fin des années 1980, pour l'essentiel, les valeurs de l'universalisme, l'universalisme républicain, en ne laissant plus de place dans ses revendications à des demandes associées à un particularisme culturel. Or, on ne peut pas construire une action issue de l'immigration sans s'appuyer sur des références à la culture, elles-mêmes articulées à un refus, démocratique, du communautarisme. Le résultat, dix ans après, est assez triste : d'un côté certains militants s'intègrent dans l'action politique et, de l'autre, la rage et la colère se développent, jusqu'au terrorisme, certes très marginal, d'un Khaled Kelkal.

Pour ce qui concerne le mouvement homosexuel et celui de la lutte contre le sida, les choses se situent de manière différente. D'abord parce que les personnes concernées sont, à la différence des Beurs, socialement indéterminées : il n'y a pas une exclusion économique ou sociale propre aux homosexuels en France. Ensuite, s'est constitué un véritable mouvement social à la convergence de la lutte contre le sida et de l'histoire des homosexuels, alors qu'en ce qui concerne l'immigration, le mouvement apparaît aujourd'hui en creux : les acteurs en souffrent et il y a plutôt, en la matière, «déficit de mouvement». Comme pour SOS Racisme, on peut toutefois se poser la question de savoir si le mouvement de lutte contre le sida est capable de prendre en charge les plus démunis – et en particulier les toxicomanes. En définitive, j'espère que les associations de lutte contre le sida sauront résister à une trop grande radicalisation comme à une trop forte ou trop rapide institutionnalisation. Ce que je crois, c'est que le mouvement sida s'affaiblira s'il choisit uniquement des thèmes universels, ou uniquement la défense communautaire de certains groupes que la maladie affecte tout particulièrement.

Le thème de la Gay Pride cette année sera la défense du Contrat d'union sociale. Jacques Toubon, au nom du gouvernement, a refusé catégoriquement un tel projet. Croyez-vous que cela contribuera à la mobilisation en apportant à la Gay Pride un thème universaliste ?

Tout d'abord, la réponse de Jacques Toubon ne me paraît pas étonnante. Je dirais même que c'était une réponse attendue et prévisible eu égard aux orientations politiques que ce gouvernement représente.

Reste que les mouvements sociaux en général ont besoin de thèmes de mobilisation, et que le Contrat d'union sociale comme revendication de droits en est un. Mais je suis persuadé que ce qui fait la force d'un mouvement social est ce qui, en lui, dépasse le niveau politico-juridique. De ce point de vue, même un thème comme celui de la citoyenneté me semble insuffisant pour que se mobilise un mouvement social. Demander le Contrat d'union sociale, c'est demander l'extension des droits civiques. Je crois que ce thème n'est pas à la hauteur d'un mouvement social d'envergure. Il est trop juridique. Je serais étonné que la manifestation se limite à ce thème. Le succès de la Gay Pride dépendra du climat politique. D'ailleurs, il est très possible qu'elle soit un immense succès pour des raisons qui n'auraient pas grand-chose à voir avec son thème proprement dit. Par exemple qu'elle soit un succès politique parce que le pouvoir en place serait arrogant – comme a pu l'être le Premier ministre avec la réforme de la Sécurité sociale, et comme on peut avoir le sentiment que l'indique la réponse de Jacques Toubon. Je dirais donc que la Gay Pride peut être à la fois un succès et un échec dont la surdétermination serait extérieure aux enjeux réels du mouvement.

Finalement, comment vous situez-vous dans le débat entre universalisme et communautarisme ?

Je pense aujourd'hui que deux dangers nous guettent : non pas un danger unique, mais deux. Le premier est un républicanisme outrancier, négateur des particularismes, très idéologique, artificiel par rapport aux réalités sociologiques. Le républicanisme est devenu une idéologie, peut-être même un mythe, car la République n'existe plus comme on dit qu'elle devrait être. Le deuxième danger, ce sont les communautés avec l'enfermement des individus dans des groupes qui dictent leurs lois de manière sectaire. Le communautarisme est un facteur de déstructuration de la vie démocratique, qu'il rend tout simplement impossible ou invivable.

Je pense cependant qu'on ne doit pas diaboliser les affirmations identitaires, qui ne débouchent pas toutes sur du communautarisme, et qu'on a intérêt à réfléchir aux politiques qui peuvent permettre de lutter contre des inégalités liées à la différence. Je constate que ce qu'on appelle l'*«affirmative action»*, largement critiquée en France où on la traduit par *«discrimination positive»* pour mieux la discréditer, est en réalité une méthode que nous pratiquons : avec les Zones d'éducation prioritaires, avec les pourcentages d'emploi réservés aux handicapés…

La question, en réalité, est assez simple : sommes-nous capables d'éviter deux tyrannies, celle de la majorité et celle de la minorité ? Sommes-nous capables d'inventer des modes de vie et des modes de pensée de telle sorte qu'il existe des identités collectives qui soient espace de ressource pour les individus, mais jamais source d'enfermement ? Je trouve très bien qu'il existe des ghettos, si le ghetto apporte à la personne qui y arrive de l'amitié, de la solidarité, une possibilité d'émancipation, voire, pourquoi pas, des ressources économiques, et si elle peut en sortir aussi facilement qu'elle y est entrée.

Je crois en l'idée de triangulation, l'individu étant situé entre trois pôles : chacun doit pouvoir circuler entre une appartenance identitaire (il peut même en avoir plusieurs), une participation individuelle à la vie de la cité et, enfin, peut-être le plus important des trois sommets du triangle, la capacité d'être sujet de sa propre existence, de se construire soi-même. Si ces trois pôles définissent un espace, tout va bien. Mais si vous supprimez l'un de ces pôles, vous allez à la catastrophe. Voilà pourquoi je crois qu'il faut de l'universel : un seul droit positif est nécessaire par exemple. Mais nous ne sommes pas seulement des êtres de raison : nous avons besoin d'une mémoire, d'une identité, de lieux réels où nous pouvons en conscience appartenir à un groupe ; nous avons besoin de reconnaissance, comme dit Taylor (5). C'est ici que se situe le problème.

Ceux qui vous disent qu'il y a d'un côté les républicains – j'oserai dire les «assimilationnistes» – et de l'autre les communautaristes : ceux-là, qui sont le plus souvent, en France, des républicains, vous interdisent de réfléchir et se coupent des réalités. Pour ma part, j'essaie de montrer qu'il faut échapper à ce débat…

Propos recueillis par **Frédéric Martel**

** Sociologue, Michel Wieviorka est directeur d'études à l'Ecole des hautes études en sciences sociales. Directeur du CADIS (Centre d'analyse et d'intervention sociologiques), il défend une «sociologie de l'acteur», dans la filiation d'Alain Touraine. Spécialiste de l'immigration et des mouvements sociaux, il a publié notamment* L'Espace du racisme *(1991),* La France raciste *(1992),* La Démocratie à l'épreuve *(1993), alors que paraît ce mois-ci son dernier ouvrage :* La Russie d'en bas *(avril 1996).*

N O T E S

(1) Cf. l'important article de Danièle Carricaburu, « L'Association française des hémophiles face au danger de contamination par le virus du sida : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque», *Sciences sociales et santé,* vol. XI, n° 3-4, octobre 1993.

(2) Georges Sorel (1847-1922) opposait au libéralisme une perspective anarcho-syndicaliste selon laquelle la violence, en particulier la grève générale, pourrait cristalliser la lutte des classes.

(3) Louis Farrakhan est le successeur de Malcolm X à la tête du mouvement radical La Nation de l'Islam. Le 16 octobre 1995, il a rassemblé plus de 400 000 personnes lors d'une marche noire à Washington, *«journée nationale de rédemption et de réconciliation»* censée aider *«l'homme noir»* à retrouver sa patrie.

(4) Alain Finkielkraut, « Il faut résister au discours de la dénonciation», *le Journal du sida* n° 72, avril 1995, *Le Monde,* 7 mai 1995, republié dans *Commentaire* n° 71, automne 1995.

(5) Le philosophe canadien Charles Taylor, dans *Multiculturalisme, différence et démocratie* (1992 ; trad. Aubier, 1994), a défini une *«exigence de reconnaissance»* pour les groupes minoritaires.

*Le 19 février 1996, Rémi Darne est mort du sida à 34 ans. Après avoir vécu à l'étranger, Rémi Darne étudie à l'université d'Aix-en-Provence et y accumule les diplômes, dont une maîtrise de philosophie et un DEA de droit public. Il est l'auteur de deux livres (*L'armée face à la démocratie, *et* Les fous de l'ordre*) dénonçant la propagande pronazie faite dans un lycée militaire d'Aix-en-Provence. Après avoir été militant à Act Up, il fonde en février 1995 l'Association des communistes combattant le sida (ACCS). Il désire, entre autres choses, pointer les « limites » du système de pensée et d'action des associations* lobbyistes *et identitaires, et pousser son parti à s'engager plus profondément et publiquement dans la lutte contre le sida. Journaliste à* l'Humanité dimanche *et à* l'Humanité, *il ouvre leurs colonnes aux problèmes de l'épidémie et y rompt le traditionnel tabou de l'homosexualité. Il crée en outre, à la fin de l'année 1995, un journal,* Combat face au sida, *dont le premier numéro consacre un violent et controversé dossier à l'argent du Sidaction. Très attaché à la liberté d'expression, Rémi Darne était aussi vice-président du Réseau Voltaire.*

Le prochain numéro de Combat face au sida *rendra hommage à son directeur de publication en lui consacrant un dossier. Rémi Darne nous a adressé, quelques semaines avant sa mort, ce texte qui se situe délibérément en dehors des controverses conjoncturelles, pour dire le sens profond, intellectuel et personnel, qu'il donnait à son engagement.*

Toutes les dimensions de la lutte

RÉMI DARNE

« Je n'ai pas découvert l'engagement politique avec la lutte contre le sida. Je suis né en 1961 au Maroc, où j'ai vécu jusqu'en 1981. Je fais partie des rares pieds-noirs de la troisième génération. Mon grand-père, instituteur sous le protectorat français, avait lutté contre le colonialisme et développé une conception de l'éducation favorisant au mieux l'égalité, la fraternité et la liberté. Mon père, lui aussi dans l'enseignement, s'est inscrit dans le prolongement de cet héritage en se demandant constamment comment mettre en pratique le proverbe chinois recommandant de ne pas simplement donner au pauvre le poisson mais de lui apprendre à le pêcher. Famille aisée de gauche qui me confia la journée à une aide-ménagère musulmane, issue des miséreux douars. Très vite, je me scandalisai de la pauvreté, de l'exploitation. Je me trouvais en même temps confronté à des cultures différentes, en l'occurrence chrétienne et musulmane, qui m'obligèrent à rechercher mes racines dans ce qu'il y a de plus universel, l'amour sans frontière par définition, l'amour de la femme et de l'homme au-delà de l'âge, des couleurs, des croyances, des cultures... Bref, cette universalité inhérente aux droits de l'homme et du citoyen.

Mon grand-père maternel avait été passeur d'hommes en Alsace-Lorraine. Il est mort déporté à Buchenwald, après avoir été dénoncé auprès de la Gestapo. Ma mère, pupille de la nation, m'apprit à rester vigilant face à la bête immonde dont le ventre est toujours fécond. Cette vigilance passe à mes yeux par le respect des normes démocratiques – séparation des pouvoirs, existence de contre-pouvoirs, accès à l'information, suffrage universel –, par la justice sociale et par une prise de conscience individuelle et collective. Adolescent, je me suis nourri des pages écrites par le philosophe-résistant Georges Politzer. La désaliénation et la lutte des classes ont pour moi un sens aigu.

En même temps, l'absence de prise en compte de la sexualité par les forces progressistes me révoltait. Je sentais le tabou de mon homosexualité planer sur les idées les plus généreuses. Je compris alors que le refus de considérer l'homosexualité cachait la difficulté de prendre en compte la notion d'individu et son corollaire, la liberté individuelle. Je commençais à comprendre quelques-unes des articulations entre sexualité et socialité. Je rêvais d'un vaste mouvement faisant avancer les mentalités vers moins d'homophobie, et permettant aux homosexuels de se sentir bien partout dans la société. Car beaucoup d'homosexuels vivent comme un ghetto les seuls lieux qui leur sont consentis. Même si d'autres préfèrent appeler – déguiser ? – ces niches sociales où, comme ailleurs, règne la loi du marché, de l'argent, par le terme de « communauté ».

Les critiques contre ces niches sociales cachant souvent une sexualité mal assumée ou une homophobie insidieuse, j'ai accepté longtemps le mot « communauté ». Et puis j'ai vu mourir quelques-uns de mes amis, j'ai appris ma séropositivité. J'ai réagi en militant à Act Up. Je ne voulais voir dans le langage communautaire d'Act Up que l'idée de partage, l'idée généreuse d'une communauté de souffrance et de douleur, au-delà des classifications, des séparations entre homosexuels et hétérosexuels, entre jeunes et plus âgés, entre croyants et non-croyants, entre hommes et femmes, entre séropositifs et séronégatifs, au-delà des étiquettes de toxicomanes, de prostitués, de prisonniers... Quelle cécité ! Nous parlions comme si le VIH nous conférait une identité. Les enjeux de classe ne semblaient plus exister. Je découvrais quelques « actupiens » troublés par les discours identitaires développés par l'extrême droite.

Le rejet d'un mode de vie partagé peut conduire à un repliement sur soi. Mais est-ce suffisant pour considérer qu'une communauté se constitue ? Je suis sûr d'une chose : l'amour est un combat qui m'aide à vivre à ce stade avancé de ma maladie, l'amour n'a ni territoire, ni frontière, l'amour n'est pas communautaire, l'amour est universel.

Tout cela pour dire que je me méfie de ceux qui rejettent d'un revers de manche toute idée de communauté. Cela peut trahir un rejet de la différence, un mépris de quêtes identitaires particulières. Ainsi les communistes ont-ils trop axé leur discours sur les luttes et les différences sociales au détriment d'une réflexion sur les libertés fondamentales comme celles touchant la sexualité. Mais je me méfie aussi de ceux qui ont un langage communautaire *a priori*, au point d'en oublier les enjeux sociaux et universels. Nous sommes alors en présence d'un discours qui occulte les enjeux de classe transcommunautaires. Je suis contre une charte de droits spécifiques aux homosexuels, aux toxicomanes, aux séropositifs... Les droits de l'homme doivent rester universels.

Aides, Act Up, pour ne citer que les associations les plus connues, n'ont jamais pu réellement sensibiliser les jeunes des quartiers défavorisés, les acteurs sociaux du monde du travail, et plus particulièrement de l'entreprise. Parce que leurs discours communautaires se heurtent à la tradition républicaine de l'intégration. Parce que leurs actions en forme de *lobbying* ou axées sur la médiatisation, directement importées des Etats-Unis, sont en contradiction avec celles privilégiant les mobilisations populaires, celles qui invitent chaque citoyen à s'emparer démocratiquement de la lutte.

Les discours communautaires et identitaires ont eu une certaine prise dans la société française tant que le sida touchait principalement les populations moralement réprouvées. Mais la pandémie touche maintenant aussi les populations les plus défavorisées.

Je dirai qu'à ce point de l'histoire de la progression de la pandémie, se pose la double question de la prise en compte de revendications communautaires par les forces politiques et syndicales traditionnelles, et de la prise en compte de revendications sociales profondes par le monde associatif de la lutte contre le sida. L'Association des communistes combattants du sida (ACCS) réfléchit sur la possibilité d'une telle articulation pour que la lutte contre le sida soit menée au mieux dans toutes ses dimensions. » ■

AVRIL

■ **IVe conférence annuelle de l'Association canadienne des infirmières et infirmiers en sidologie : « SOLIDAIRES DANS LE DÉFI, MIEUX-ÊTRE DANS LES SOINS »**
• Montréal
25 au 27 avril
Renseignements : Secrétariat du congrès ACIIS 96, 3840 rue Saint-Urbain, Pavillon Cooper, Montréal, Quebec, H2W 1T8.
Tél. : (514) 843 2712
Fax : (514) 843 2748
E-mail : lhommec@ere.umontreal.ca

■ **Ve COLLOQUE SUR LE CONTRÔLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES « CEMI 5 »**
• Paris, institut Pasteur
26 avril
Renseignements : Service des maladies infectieuses (GEEP), CHI, 94195 Villeneuve Saint-Georges Cedex.
Tél. : 43 86 21 72
Fax : 43 86 22 98

■ **FESTIVAL INTERNATIONAL DU FILM MÉDICAL**
• Liège - 26 au 27 avril
Renseignements : Yolande Piette, avenue de l'Observatoire 160, B-4000 Liège, Belgique.
Tél. : 41 54 12 25
Fax : 41 54 12 90

MAI

■ **VIth annual symposium: « CLINICAL CARE OPTIONS FOR HIV »**
• Scottsdale (Arizona - USA)
2 au 5 mai
Renseignements : Clinical care options for HIV, 12650 Riverside Drive, Suite 203, North Hollywood, CA 91607-3421.
Tél. : 818-752-9396
Fax : 818-752-0074

■ **IVe CONGRÈS INTERNATIONAL SUR LA PRÉVENTION DES INFECTIONS**
• Nice - 6 au 7 mai
Renseignements : Expand Connexion, 53 rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt.
Tél. : 48 25 80 61
Fax : 46 05 66 03

■ **Colloque intertational : « LA TUBERCULOSE À L'HEURE DU SIDA DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT »**
• Dakar (Sénégal)
6 au 15 mai
Renseignements : Bernard Larouzé, IMEA Inserm U13, CHU Bichat-Claude-Bernard, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris.
Tél. : 40 25 63 50
Fax : 40 25 63 51

■ **Conférence : « QUALITY AND INEQUALITY: WHAT CARE, WHOSE COSTS, WHITHER HEALTH? »**
Organisée par l'IHEA (International Health Economics Association).
• Vancouver
19 au 23 mai
Renseignements : Secrétariat de la Conférence, International Conference Services, 604-850 West Hastings, Vancouver B.C. Canada V6C 1E1
Tél. : (604) 681 2153
Fax : (604) 681 1049
E-mail : 74161.347@compuserve.com

■ **Colloque international : « STRESS OXYDATIF ET RÉGULATION REDOX : SIGNALISATION CELLULAIRE, SIDA, CANCER ET AUTRES PATHOLOGIES »**
Organisé avec le soutien de l'Inserm.
• Paris
21 au 24 mai
Renseignements et inscriptions : Europa Organisation, 5 rue Saint-Pantaléon, BP 844, 31961 Toulouse Cedex.
Tél. : 61 21 28 48
Fax : 61 21 28 54
Secrétariat scientifique : Catherine Pasquier, Inserm U 294, faculté de médecine Xavier-Bichat, BP 416, 75870 Paris Cedex 18.
Fax : 40 25 88 53
Date limite d'inscription et d'envoi des résumés : 15 février.

■ **Forum : « KAPOSI AU COURS DU SIDA »**
• Lyon
31 mai
Renseignements : Christine Thévenard, Pavillon P, hôpital Edouard-Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03

■ **Journées nationales de l'ANIT : « TOXICOMANIES : NOUVELLES FIGURES, NOUVELLES PRATIQUES »**
• Toulouse
31 mai au 1er juin
Renseignements : ANIT, 8 rue de l'Haye, 69230 Saint-Genis-Laval
Tél. : 78 56 46 00

JUIN

■ **ASSISES DU TRAVAIL SOCIAL**
• Toulouse, Parc des expositions
5 au 7 juin
Renseignements et inscriptions : Lien Social, BP 4183, 31031 Toulouse Cedex.
Tél. : 61 80 28 66
Fax : 61 34 29 83

■ **XVIIe CONGRÈS ANNUEL DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE MYCOBACTÉRIOLOGIE**
• Paris, institut Pasteur
5 au 8 juin
Secrétariat : International Congress Agency, 4 villa d'Orléans, 75014 Paris.
Tél. : 43 27 80 00
Fax : 43 21 68 94

■ **VIIe CONGRÈS INTERNATIONAL SUR LES MALADIES INFECTIEUSES**
• Hong-Kong
10 au 13 juin
Renseignements : Congress Secretariat, Tour East Ltd, Level 2, Ritz Plaza, 122 Austin Road, Kowloon, Hong Kong.
Tél. : (852) 2366-3111
Fax : (852) 2314-1987
(852) 2723-9715

■ **ENTRE IDENTITÉ ET ALTÉRITÉ : LES PROTECTIONS IMAGINAIRES ET SYMBOLIQUES FACE AU SIDA. LES CAS DES BISEXUELS ET HOMOSEXUELS MASCULINS**
Conférence organisée par le GREH.
• Paris
29 juin
Renseignements : GREH, 3 bis rue Orfila, 75020 Paris.
Tél. : 40 33 09 37 (le lundi uniquement)
Fax : 46 36 41 23

JUILLET

■ **XIe CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LE SIDA**
• Vancouver - 7 au 12 juillet
Renseignements : Conference Secretariat, XIth International Conference on AIDS, PO Box 48740, 595 Burrard St., Vancouver, British Columbia, Canada V7X 1T8.
Tél. : 604-631-5210
E-mail : aids96@hivnet.ubc.ca

SEPTEMBRE

■ **Les ENTRETIENS DE BICHAT**
• Paris - 20 au 28 septembre
Renseignements : Expansion scientifique française, 31 bd de Latour-Maubourg, 75007 Paris.
Tél. : 40 62 64 00
Fax : 40 62 64 18

OCTOBRE

■ **« L'ADOLESCENT ET SON CORPS : SEXUALITÉ, RISQUES, SIDA »**
Conférence-débat organisée par l'Ecole des parents et des éducateurs d'Ile-de-France, la Fondation de France et les AGF.
• Paris - 17 octobre
Renseignements : L. Delannoy, Ecole des parents, « Adolescences au présent », 5 impasse Bon-Secours, 75011 Paris.
Tél. : 44 93 44 88

NOVEMBRE

■ **Colloque international : « SCIENCES SOCIALES ET SIDA EN AFRIQUE : BILAN ET PERSPECTIVES »**
Organisé par le CODESRIA et l'ORSTOM.
• Saly Portudal (Sénégal)
4 au 8 novembre
Renseignements : ORSTOM-ISD, 15-21 rue de l'Ecole-de-Médecine, 75006 Paris.
Tél. : (1) 43 29 77 99
Fax : (1) 46 34 22 31
E-mail : becker@belair-orstomsn ou CODESRIA, BP 3304, Dakar, Sénégal.
Tél. : (221) 25 98 21
Fax : (221) 24 12 89
E-mail : codesria@geo2.poptel.org.uk

Un bilan des recherches menées en 1995 :
les essais en cours et terminés, les produits testés, les textes de référence, adresses utiles, index et annuaire des personnes citées.

GRATUIT + frais de port :
Une édition anglaise (décrivant les essais en cours) est également disponible.

Arcat-sida diffusion : BP 90, 75961 Paris Cedex 20. Tél. : 43 66 25 41

Bulletin d'abonnement

ABONNEMENT ANNUEL	FRANCE	DOM/TOM-ETRANGER
❑ Individuel (1)	❑ 390 F	❑ 550 F
❑ Institutions	❑ 500 F	❑ 650 F
❑ Etudiants, chômeurs, RMI (2)	❑ 190 F	❑ 290 F
❑ **Abonnement de soutien**	❑ 1 000 F et plus	

Particuliers : joindre le règlement à la commande.
(1) Des conditions spéciales peuvent être accordées aux personnes qui en font une demande motivée.
(2) Sur justificatif.

Nom (en majuscules) .....
Adresse .....
Ville.....
Pays .....Tél .....

❑ Je vous adresse un chèque de ..... à l'ordre d'Arcat-sida.
❑ Je vous enverrai le chèque après réception d'une facture.

A retourner à Arcat-Sida diffusion - BP 90
75961 Paris Cedex 20, France. Tél. : 43 66 25 41 - Fax : 43 66 78 60

Le Journal du sida

13, boulevard de Rochechouart, 75009 Paris.
Tél : (1) 49 70 85 90 - Fax : (1) 49 70 85 99

Mensuel coédité par le **Civis** et **Arcat-sida**,
avec le soutien financier de la
Direction générale de la Santé.

Arcat-sida :
Président : Frédéric Edelmann
Vice-présidents : Christine Rouzioux, Daniel Vittecoq
Directeur général : Anne Chaigneau
Délégué général : Christophe Danton
Directeur médical : Jean-François Chambon

RÉDACTION

Directeur de la publication et de la rédaction :
Frédéric Edelmann
Conseiller éditorial : Emmanuel Hirsch
Rédacteur en chef : Laurent de Villepin

—●—

Directeur scientifique : Jean-François Chambon

—●—

Rédacteur en chef adjoint : Franck Fontenay

—●—

Rédacteurs : Marie Ahouanto, Christophe Brunet, Nathalie Chahine, Martin Colo, Roland Landman, Christophe Montaucieux, Anne Souyris, Mathieu Verboud

—●—

Conseillers de la rédaction : Claire Ambroselli, Martine Briat, Didier Febvrel, Alain Giami, Isabelle Heard, Sophie Matheron, Denis Méchali, Pierre Poloméni, Christine Rouzioux, Yves Souteyrand, Jean Torchinsky, Daniel Vittecoq

—●—

Ont collaboré à ce numéro :
Rémi Darne †, Christelle Destombes, Thomas Doustaly, Isabelle Fournier, Roger Guedj, Anne Guérin, Serge Hefez, Derek Link, Pierre Luton, Frédéric Martel

Participation à la recherche documentaire et iconographique : CRIPS - Ile-de-France

—●—

Chargée d'études documentaires : Françoise Clerc
Secrétariat médico-social : Catherine Gachet
Secrétariat : Farida Rezaigua

—●—

Edition déléguée : Dauphine Développement, 50 rue de Paradis, 75010. Tél. : 44 83 61 80
Impression : Octus - 6, rue de Jarente, 75004 Paris
Routage : Presse d'aujourd'hui : BP 90, 75961 Paris Cedex 20
Commission paritaire : 70976
Dépot légal à parution • **ISSN :** 1153-0863

Le souvenir de Jean-Florian Mettetal (†), ancien directeur, et de Michèle Aillot (†), journaliste, reste associé au journal.

Arcat-sida et Civis remercient les volontaires.

© Civis, Arcat-sida
Les articles et graphismes du Journal du sida sont la propriété exclusive du journal.