

D'un protocole de soin au succès d'un essai clinique

Iccarre, QUATUOR, et Jacques Leibowitch

Caroline Petit

► Les innovations pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'ont pas cessé depuis les premières monothérapies et, en 1996, les premières trithérapies. L'une d'elles vient d'être validée par l'essai ANRS QUATUOR. Elle consiste à prendre deux fois moins de médicaments, en rendant le traitement intermittent. À la demande des patients non adhérents à sa prescription standard, Jacques Leibowitch a encadré cette pratique dès 2002, en s'appuyant sur une étude transgressant le dogme de l'adhésion stricte au traitement quotidien. Ce concept de traitement à temps partiel provenait des travaux du groupe d'Anthony Fauci, mais il le revisitera pour le pousser à son apogée avec la cohorte Iccarre. Son intention strictement thérapeutique s'inscrit initialement dans le cadre du protocole de soin Iccarre qui, en 2020, comptait 96 patients, majoritairement en réduction médicamenteuse de 70 % grâce à l'ultra-intermittence thérapeutique. Il a posé les bases de l'essai contrôlé QUATUOR dont le résultat, récemment publié, montre la non infériorité des traitements intermittents à 4 jours/7 de médicaments par rapport au traitement standard. ◀



CNRS, École normale supérieure-PSL, UAR3608-République des savoirs-Centre Cavailles, 29 rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

caroline.petit@ens.psl.eu

De nombreuses avancées ont cependant été faites depuis l'émergence de l'épidémie de sida en 1981 : la maladie virale, mortelle au début de l'épidémie, est devenue une infection chronique désormais contrôlée chez les personnes séropositives qui suivent un traitement antirétroviral efficace. L'histoire du sida s'est donc apaisée : on ne meurt plus de la maladie et on ne contamine plus son ou sa partenaire quand on est sous traitement efficace, une observation, solidement établie par les études *Partner 1* en 2014 et *Partner 2* en 2018, et à l'origine de la mise en place de la stratégie *TasP (treatment as prevention)* [3-5] (→).

(→) Voir la Synthèse de V. Supervie, *m/s* n° 4, avril 2013, page 373

Les patients peuvent même désormais concevoir des enfants, sans autre recours médical que celui du traitement contre le virus, une grande avancée par rapport aux heures sombres de l'épidémie des années 1980.

Les traitements, des monothérapies au départ, reposent maintenant sur des combinaisons variées de plusieurs classes de médicaments antiviraux. La recherche de thérapies moins toxiques et plus acceptables par les patients que les approches initiales a également été très active dès la fin des années 1990. L'une d'elles² consiste à suspendre régulièrement la prise des médicaments. Cette thérapie cyclique et intermittente, qui alterne un « repos » thérapeutique de trois jours avec une prise de médicaments pendant quatre jours, vient de faire ses preuves grâce

En 2020, près de 38 millions de personnes dans le monde étaient infectées par le virus d'immunodéficience humaine (VIH)¹ et près de 700 000 personnes décédaient de maladies liées au sida (syndrome d'immunodéficience acquise) cette année-là (ils étaient deux millions en 2004) [1]. Cependant, actuellement, seuls 73 % des sujets infectés bénéficient d'un traitement [1]. Des progrès restent donc à faire pour accroître la couverture thérapeutique des patients et la prévention de nouvelles contaminations [2] (→).

(→) Voir l'Éditorial de F. Barré-Sinoussi, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2018, page 499

¹ 110 millions de personnes ont été infectées depuis le début de l'épidémie et plus de 36 millions de personnes en sont décédées.

Vignette (© Inserm-Michel Depardieu).

² D'autres stratégies d'allègement thérapeutique, comme la réduction du nombre de molécules antirétrovirales, la réduction des traitements ou de leur dose quotidienne, sont à l'étude. <https://www.anrs.fr/fr/vih-sida/recherche-clinique/les-priorites>.



à deux essais cliniques réalisés sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)³. Cette approche thérapeutique est le fruit d'une longue histoire, qui a commencé en 2002 et s'est concrétisée en 2022. C'est cette histoire que nous relatons ici.

Le dogme du traitement continu dans les prescriptions anti-VIH standards

Après les différents essais de monothérapies, comme l'azidothymidine (AZT) en 1985, le succès des premières trithérapies, en 1996, conçues à la fin des années 1980, a signé une diminution drastique de la mortalité liée au sida, mais sans pour autant mettre fin à l'infection par le VIH et à sa présence chez les individus infectés. Le virus semble en effet disparaître sous l'effet de ces traitements, qui rendent sa présence indétectable dans le sang, mais il réapparaît, en quantités mesurables, quelques jours ou semaines après l'arrêt du traitement. La multi-thérapie contrôle donc mais ne guérit pas l'infection par le VIH. C'est, dès lors, un traitement à vie, comme pour les maladies chroniques, qui engendre des effets secondaires plus ou moins marqués, et d'éventuelles complications métaboliques sur le long terme [6].

Les premières combinaisons thérapeutiques ont été particulièrement mal tolérées et la recherche de meilleurs traitements antirétroviraux s'est poursuivie jusqu'à maintenant, régulièrement marquée par le développement de nouveaux médicaments. L'ANRS a abordé très tôt le problème des effets iatrogènes de ces trithérapies, en engageant des essais d'allègement des traitements. L'essai Trilège-ANRS072, par exemple, tentait, en 1997-1998, de remplacer les trithérapies par des bithérapies, mais sans résultats concluants [7]. L'essai Window-ANRS106, qui démarra en 2001, avait pour objectif de tester une réduction médicamenteuse substantielle, de 50 %, en alternant de longues périodes de huit semaines consécutives, avec et sans traitement. Malheureusement, les résultats de cet essai ne furent pas positifs [8]. De plus, ils contribuèrent à renforcer l'idée selon laquelle le traitement ne peut souffrir d'aucune interruption au risque d'en perdre l'efficacité. À cette perspective avortée de pause thérapeutique régulière, s'ajouta l'impératif d'une observance stricte du traitement, avec la publication par l'équipe de Nina Singh (*School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, États-Unis*) d'une étude prospective montrant que le moindre oubli, même ponctuel, de prise des antirétroviraux pouvait faire courir le risque d'une sélection irréversible de virus résistants au traitement [9]. Maintenir une pression maximale et quotidienne sur le virus devint alors la garantie de l'efficacité du traitement et s'accompagna de l'idée que tout manque d'observance est risqué. Les cliniciens impliqués dans le suivi des patients atteints du sida partagèrent alors cette règle thérapeutique stricte, à commencer par l'un d'entre eux, Jacques Leibowitch, qui parle dans ses écrits de cette règle comme étant alors un véritable dogme, celui du traitement antiviral continu.

2001, une première transgression du dogme à l'origine de la preuve de concept de l'intermittence thérapeutique en cycles courts

Les trithérapies efficaces limitent donc drastiquement la réplication du VIH, mais sans l'éliminer, de sorte qu'il réapparaît dans l'organisme lorsque la prise des médicaments est arrêtée. Chez la majorité des patients, le virus redevient en effet détectable dans le plasma deux à trois semaines après l'arrêt du traitement, mais ce retour de la charge virale est très rarement observé au cours des sept premiers jours de « repos » thérapeutique [10-12]. Ces observations ont conduit l'équipe américaine d'Anthony Fauci (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID, une branche des National Institutes of Health à Bethesda, États-Unis*) à faire l'hypothèse que le contrôle virologique continue de s'exercer durant cette fenêtre de temps, au cours de laquelle la charge virale est infra-détectable malgré l'absence d'antirétroviraux. L'équipe de Fauci conçut alors un traitement expérimental, cyclique, alternant sept jours de traitement antirétroviral avec sept jours de « jeûne thérapeutique ». Leur première étude exploratoire, publiée en 2001 [12], montra que ce traitement intermittent, prescrit à des patients dont la charge virale était indétectable, restait efficace chez huit patients sur les dix que comptait l'étude. L'échec de traitement des deux patients restants put être attribué pour l'un d'entre eux à son désistement - après douze semaines de succès du traitement (soit six cycles), et au rebond de la charge virale pour l'autre patient en raison du fait qu'il avait suspendu son traitement durant trois semaines au lieu des sept jours préconisés. Les huit patients ayant respecté scrupuleusement la prescription médicale allégée sont restés avec une charge virale indétectable pendant un an en moyenne⁴. Outre la démonstration que ce traitement allégé de moitié restait efficace, cette étude révéla une amélioration de deux effets indésirables dus à la trithérapie : l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie [12]. Elle sera confirmée par une seconde publication de la même équipe, dont le titre même annonçait la preuve de concept du traitement antirétroviral intermittent. Sur les huit patients soumis au protocole intermittent - sept jours avec traitement (*On*), sept jours sans (*Off*) - que comptait cette nouvelle étude, sept restèrent avec une charge virale indétectable pendant toute la durée du protocole⁵. L'échec thérapeutique du huitième patient, marqué par la remontée de sa virémie, était la conséquence de l'interruption du traitement

³ Essai ANRS162-4D : 4 consecutive days on treatment followed by 3 days off treatment, in HIV patients, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02157311.

Essai ANRS-QUATUOR : Antiretroviral treatment taken 4 days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infected patients, pour le design de l'essai, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03256422.

⁴ Le suivi de l'étude portait sur une période allant de 32 à 68 semaines selon les patients.

⁵ Un patient se retira de l'étude après 24 semaines, un autre après 64 semaines.



pour raisons médicales, à cause de son taux de transaminases hépatiques trop élevé dû à une syphilis [13].

Un essai de non infériorité de ce traitement, qui concernait 146 patients, sera alors lancé dans la continuité de ces études par la même équipe, en Ouganda. Mais il se conclura par un échec, avec une charge virale qui s'était positivée chez 31 % des patients inclus dans le protocole du rythme intermittent sur sept jours. Cet essai apporta néanmoins des données intéressantes car un troisième bras comparatif montra le succès d'une intermittence appliquée à un rythme différent, de cinq jours *On* et deux jours *Off*, avec seulement 11,5 % d'échec, le taux d'échec chez les patients recevant le traitement standard continu étant de plus de 20 % [14]. L'efficacité de cette approche, dans laquelle le traitement est arrêté deux jours sur sept, confirmait d'ailleurs les résultats de l'essai pilote prospectif FOTO (*Five Days On, Two Days Off*), publié en 2007 par Calvin J. Cohen et ses collègues (*Community Research Initiative of New England*, Boston, États-Unis), qui concernait 30 patients, et qui montrait le maintien du contrôle de la charge virale chez 90 % d'entre eux [15]. Enfin, en 2016, l'essai de phase II/III BREATHER (*Breaks In Adolescent And Child Therapy Using Efavirenz And Two Nrtis*) viendra clairement renforcer l'intérêt de cet allègement ménageant la pause du week-end, libre de médicaments⁶ [16].

Parallèlement, en France, le concept de traitement à temps partiel faisait son chemin à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP), sur l'impulsion de Jacques Leibowitch (1942-2020), médecin et immunologiste, qui milite activement pour le concept de l'allègement du traitement par intermittence. Ce n'est qu'en 2014 que l'ANRS mettra à l'agenda de sa stratégie l'intermittence thérapeutique avec l'essai pilote 4D, suivi de l'essai QUATUOR de non infériorité d'une médication de quatre jours sur sept.

Un traitement à temps partiel nommé lccarre : une exploration d'abord médicale du Dr Leibowitch en colloque singulier avec ses patients

Retour en 2001

Comme tous les cliniciens confrontés aux patients souffrant du sida et impliqués dans la recherche, Jacques Leibowitch insiste auprès de ses patients pour qu'ils respectent scrupuleusement sa prescription quotidienne d'antirétroviraux, leur expliquant le risque auquel ils s'exposent, à savoir la possible perte de bénéfice de ces thérapies [9]. Quand les patients étaient trop éprouvés par les effets secondaires de ces médicaments, il préférait alors, comme certains de ses collègues, leur proposer un arrêt complet de traitement pendant quelques mois, pour leur permettre une « respiration », sans néanmoins prendre le risque de sélectionner des virus résistants. Cependant, quand il prit connaissance des résultats de l'étude d'Anthony Fauci en 2001 [12], il entrevit rapidement les perspectives que ceux-ci ouvraient pour ses patients pour lesquels il cherchait des thérapies moins lourdes. Cette étude l'amènera

également à comprendre que l'observance du traitement par les patients est cruciale, plus particulièrement lorsqu'il s'agit de stratégies thérapeutiques conduisant à l'utilisation de doses pouvant être sous-optimales ou de combinaisons de molécules, dont les synergies ne sont pas toutes équivalentes.

Sa patientèle comptait quelques patients supportant mal la thérapie proposée et qui ne lui cachaient pas les libertés qu'ils prenaient, plus ou moins souvent, avec sa prescription continue d'antirétroviraux. C'est avec très peu d'entre eux qu'il discuta d'abord d'un aménagement éventuel du traitement, avec l'idée d'essayer de structurer leur intermittence thérapeutique, une fois leur virémie contrôlée durablement, sur des bases rationnelles plutôt que de leur laisser le faire, au hasard. En 2002, il prescrivit à deux patients un traitement quotidien avec un arrêt durant le week-end, ainsi libre de prise médicamenteuse, comme dans l'étude FOTO qui sera publiée plus tard en 2007 [15]. Il avait préféré sécuriser l'efficacité du traitement en maintenant une pression antivirale plus fréquente que dans l'étude d'Anthony Fauci, qui laissait le virus sans pression médicamenteuse durant une semaine. En 2003, Jacques Leibowitch ouvre ce protocole de soin à six autres patients ; ils seront 19 en 2004, 30 en 2005, jusqu'à atteindre 48 patients en 2008, un nombre justifiant le terme de cohorte observationnelle, qu'il appellera lccarre, pour « *Intermittents en Cycles Courts les Anti-Rétroviraux Restent Efficaces* ». En progressant, palier par palier, avec chaque patient, il allongera la durée d'interruption du traitement, initialement réduite aux week-ends, puis étendu à quatre jours, pour atteindre, en quelques années, cinq, voire six jours par semaine de jeûne thérapeutique pour les patients alors dits en « *ultra-intermittence* ».

Les résultats du suivi médical de cette cohorte furent considérés comme suffisamment robustes par l'AP-HP et l'université Versailles Saint-Quentin (UVSQ) pour investir, en 2009, dans le dépôt de deux brevets à l'international dont l'inventeur sera Jacques Leibowitch : l'un pour les trithérapies dites « d'entretien » à quatre jours par semaine et moins⁷, et l'autre pour l'usage en traitement intermittent de quadrithérapies innovantes⁸.

L'innovation de rupture proposée par Jacques Leibowitch consiste à proposer un traitement antirétroviral en deux

⁷ Brevet européen EP 2 332 532 A1 : *Nouveaux schémas d'administration de multithérapies utiles pour le traitement des personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (vih)*.

Brevet américain US 2012/0283177 A1 : *Novel schedules for administering combination therapies useful for treating persons afflicted with the human immunodeficiency virus (HIV)*.

⁸ Brevet européen EP 2 332 544 A1 : *Nouvelle composition pharmaceutique utile pour le traitement des personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (vih)*. Brevet américain US 2012/0270828 A1 : *Quadruple therapy useful for treating persons afflicted with the human immunodeficiency virus (HIV)*.

⁶ Dans cet essai multicentrique ouvert, de non infériorité, comptant 199 jeunes patients (entre 8 et 24 ans), la modalité thérapeutique intermittente de cinq jours *On*/deux jours *Off* est aussi efficace que le traitement continu standard (6 % d'échec en intermittence versus 7 % d'échec en traitement continu standard).

temps : une première phase destinée à rendre la charge virale indétectable sur six mois environ, grâce au traitement continu standard, suivi d'une seconde phase d'allègement du traitement, par intermittence, permettant de maintenir la charge virale indétectable. L'intérêt de cette stratégie est double : pour les patients, une diminution des effets indésirables et une amélioration de leur qualité de vie, et pour la société, une baisse du coût du traitement.

Les résultats de ces six années de traitements intermittents exploratoires en cycles courts sur la cohorte Iccarre de 48 patients seront publiés en 2010 [17], date à partir de laquelle un collectif de cliniciens se constituera autour de Jacques Leibowitch pour concevoir un projet d'essai contrôlé de non infériorité du mode thérapeutique appliqué avec Iccarre.

Iccarre : un protocole de soin sur mesure, légal et déontologique

Iccarre était un protocole qui visait à trouver un compromis entre l'efficacité du traitement et la minoration de la charge médicamenteuse, lorsque celle-ci était trop mal supportée par les patients au point qu'ils interrompaient eux-mêmes, en dehors de tout fondement rationnel, la prise quotidienne régulière de leur traitement. Les patients pionniers de la thérapie Iccarre étaient évidemment ces patients. Par ses prescriptions médicamenteuses non conformes aux recommandations des autorités de santé, Jacques Leibowitch prend alors sur sa responsabilité de médecin la non-observance de ses patients au traitement standard, dans le cadre de l'article 8 du code de déontologie médicale, devenu en 2004, l'article R4127-8 du code de la santé publique, selon lequel [18] : *Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapies possibles.*

Jacques Leibowitch assumait ainsi, avec les patients qui le souhaitaient, le caractère expérimental de sa prescription. Cela reposait sur le consentement éclairé du patient, informé des incertitudes de l'allègement thérapeutique pour lequel il manquait de recul, particulièrement les premières années, où la seule étude – celle d'Anthony Fauci et ses collègues – portant sur un traitement intermittent en cycles courts incluait dix patients, et reposait sur un rythme différent d'alternance avec et sans traitement [12]. Les risques d'échappement du virus existaient comme dans tout traitement, y compris dans le traitement standard, mais ils étaient maîtrisables grâce à la mesure régulière de la charge virale des patients. Le consentement éclairé du patient, au-delà de son obligation légale, est l'occasion de passer un contrat moral, fondateur de l'acte de soin, avec le patient qui accepte certaines contraintes comme un suivi biologique plus fréquent qu'à l'habitude, et l'engagement de revenir à un traitement standard quotidien en cas d'échec de l'allègement. Ce suivi biologique, destiné à s'assurer du maintien de l'indétectabilité de la charge virale, garante du succès de la thérapie, était non seulement

plus fréquent mais s'y ajoutait la contrainte de la prévoir, juste avant la reprise des médicaments en fin de cycle hebdomadaire d'intermittence, moment le plus propice pour évaluer le caractère sous-optimal éventuel du traitement.

Cette thérapie – ni recommandée par les autorités médicales, ni standardisée au sein de la cohorte de patients qui ne recevaient pas tous les mêmes combinaisons thérapeutiques et niveaux d'allègement –, s'inscrivait ainsi dans le cadre légal et déontologique de la relation de soin de Jacques Leibowitch en colloque singulier avec le patient. Dans un second temps, lorsqu'il aura acquis expérience, données médicales et recul sur les perspectives qu'ouvre le protocole Iccarre, celui-ci considérera que ce protocole était voué à être étendu à terme à tous les patients séropositifs le souhaitant, au nom du principe hippocratique « *Primum non nocere* »⁹, estimant que les résultats de sa cohorte de patients suffisaient à discuter la surmédication qui accompagnait les traitements standards. Jacques Leibowitch portera alors cette problématique auprès de l'ANRS pour qu'un essai clinique de non infériorité du traitement allégé (versus le traitement standard) soit envisagé, essai nécessaire pour valider scientifiquement cette thérapie et l'inscrire aux côtés des autres offres thérapeutiques recommandées par les autorités de santé.

« L'éclipse virale » comme base rationnelle pour ajuster la prescription thérapeutique

À l'époque de la règle de l'observance stricte de la prescription quotidienne, le pari fort audacieux fait par l'équipe d'Anthony Fauci de suspendre les antirétroviraux une semaine sur deux, une fois la virémie sous contrôle durable, reposait sur l'hypothèse que ce contrôle était maintenu tant que le virus restait indétectable dans le plasma, ce qui était le cas pendant les sept jours qui suivent l'arrêt de traitement, d'après les observations d'alors [10-12]. C'est ce cadre rationnel qu'adoptera Jacques Leibowitch pour expérimenter la thérapie intermittente en cycles, hebdomadaires et plus courts que ceux de l'étude américaine. Ce temps de réapparition du virus, qu'il appellera « l'éclipse virale », varie selon les patients, la combinaison thérapeutique qu'ils reçoivent, leur réponse au traitement, et leur histoire médico-virologique, sans qu'on en maîtrise bien les déterminants. En parallèle au suivi clinique de la cohorte Iccarre, Jacques Leibowitch entreprend avec le Dr Dominique Mathez, sa collaboratrice « historique », des recherches pour mieux caractériser cette éclipse virale. Dans son

⁹ « Avant tout, ne pas nuire », attribué à Hippocrate dans son *Traité des épidémies*.



esprit, cela lui permettrait de déterminer avec plus de précision le temps de pause médicamenteuse pour chacun de ses patients. Il fait alors l'hypothèse que l'éclipse est d'autant plus longue que la puissance antivirale du traitement est élevée. L'efficacité du traitement reposant sur la synergie entre les diverses classes d'antirétroviraux combinés, il cherche alors un moyen de la quantifier. Il se rapprochera de pharmacologistes pour faire des dosages intracellulaires des antiviraux à différents moments du traitement intermittent. Les cellules congelées des patients inclus dans le protocole Iccarre, qui ne reçoivent pas tous les mêmes combinaisons thérapeutiques, sont ainsi analysées dans une étude longitudinale rétrospective. Les résultats montreront que les antiviraux de certaines classes, notamment les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNRT), sont encore détectés à l'intérieur des cellules mononucléées du sang périphérique des patients plus de quatre jours après la dernière prise de médicaments. Mais ces études ne permirent pas à Jacques Leibowitch et Dominique Mathez de quantifier la puissance antivirale des diverses combinaisons médicamenteuses alors possibles [19]. En l'absence de cette échelle des meilleures synergies thérapeutiques, Jacques Leibowitch continuera de s'en remettre à son expérience de clinicien et aux données de la littérature pour prescrire des combinaisons médicamenteuses¹⁰.

Des études fondamentales pour conforter la sécurité du traitement intermittent

Le processus pathogénique du VIH est associé à une activation lymphocytaire déclenchée par la réplication du virus [20]. Afin de s'assurer que ce processus ne s'enclenche pas à nouveau sous l'effet des interruptions répétées d'antirétroviraux, Jacques Leibowitch et Dominique Mathez suivirent également l'évolution de marqueurs d'activation de l'inflammation, induite par le virus et sa reconnaissance par le système immunitaire. Leur suivi longitudinal montra que le traitement Iccarre était aussi efficace que le traitement standard pour contrôler, voire pour faire décroître à terme, l'activation anormale du système lymphoïde par le virus. Ces résultats, présentés à la *Harvard Medical School* (Boston, États-Unis) en 2012, seront complétés par la quantification chez les patients, de l'ADN proviral, susceptible de s'intégrer au génome de la cellule infectée, et de l'ADN viral intégré. Ils révéleront que le réservoir du VIH reste stable en situation d'allègement thérapeutique, ce que les études ultérieures de traitement intermittent confirmeront [16, 21-23]. Suivi clinique et indicateurs biologiques de la cohorte Iccarre se complètent donc pour poser quelques bases scientifiques robustes à l'idée que le traitement continu standard au long cours est probablement excessif, car le maintien de la charge virale sous son seuil de détection peut être obtenu avec un traitement intermittent. L'accumulation des données médicales et biologiques, avec un recul de sept années avec la cohorte Iccarre, qui ne cesse de s'agrandir, sera le point de départ des démarches auprès de l'ANRS de Jacques Leibowitch, accompagné d'autres cliniciens, pour porter un projet d'essai clinique de non infériorité

du protocole Iccarre par rapport au traitement standard. À partir de 2009, le protocole de soin Iccarre est en voie de passer de l'*art médical* à la *médecine fondée sur les preuves* [24] (→).

(→) Voir le Forum de P. Amiel *et al.*, *m/s* n° 5, mai 2020, page 521

Il obtiendra une confirmation scientifique robuste avec le succès de l'essai ANRS QUATUOR, dont les résultats viennent d'être publiés en 2022 [23]. Auparavant, en 2015, les cliniciens de l'hôpital de Garches publieront un second article sur la cohorte Iccarre, alors élargie à 94 patients, relatant les résultats de la thérapie ultra-intermittente, à trois, deux ou à un jour seulement par semaine, de prise des médicaments antirétroviraux, et montrant l'efficacité thérapeutique du protocole pour 88 de ces 94 patients. Les 18 patients de cette cohorte en échec de contrôle de virémie furent quant à eux analysés : la santé d'aucun d'entre eux ne fut compromise et leur virémie fut à nouveau contrôlée après modification du traitement [25]. Cette intermittence poussée représentait de 70 à 85 % de médicaments en moins à prendre pour le patient.

Le traitement à temps partiel attendu par les associations de lutte contre le VIH-sida

Le « chemin de preuve », d'Iccarre jusqu'à l'essai de non infériorité QUATUOR, alternant des cycles de quatre jours consécutifs de prises médicamenteuses avec trois jours libres de molécules anti-VIH, s'est réalisé en deux étapes, dont la première a largement été impulsée par les associations de patients. Ces dernières étaient représentées par le Groupe interassociatif *traitements & recherche thérapeutique*, ou TRT-5, qui rassemble onze associations de lutte contre le sida, au sein de la commission scientifique AC5 de l'ANRS, qui a instruit le projet d'essai clinique contrôlé de la thérapie de type Iccarre [26]. À l'issue de la présentation du projet d'essai clinique à l'ANRS, un représentant du TRT-5 a sollicité les cliniciens porteurs du projet Iccarre pour qu'ils présentent ce projet aux autres représentants associatifs. La présentation d'Iccarre, organisée en 2011 par le TRT-5, a reçu un bon accueil des associations de patients favorables aux perspectives d'allègement thérapeutique diminuant de presque moitié la quantité de médicaments à prendre. Cette première rencontre a été suivie d'une seconde au cours de laquelle patients et cliniciens ont travaillé à la rédaction d'une notice d'informations destinée aux patients se portant volontaires pour participer à l'essai. Enfin, Iccarre a été présenté publiquement, en décembre 2011, à la journée scientifique annuelle du TRT-5, à laquelle ont assisté de nombreux patients et cliniciens.

¹⁰ Au moment de cette étude, une quinzaine de drogues anti-VIH non redondantes existaient sur le marché, ce qui illustre le nombre élevé de combinaisons médicamenteuses possibles.

Le projet a également été diffusé dans les médias communautaires, où l'engouement des patients s'est fait sentir au travers de leurs commentaires consacrés aux articles sur Iccarre. L'un d'eux, favorable au projet qui « *par les perspectives qu'il ouvre, est l'un des plus emballants qu'on ait vu depuis des années* », est paru sur le site communautaire Séronet [27], qui, en fin d'année, a fait figurer Iccarre dans sa sélection « *Le meilleur du VIH en 2011* » [28]. Un débat scientifique, qui a donné la parole à cinq spécialistes du VIH-sida, a cependant invité à la prudence et à la patience quant à cette innovation potentielle qui nécessitait encore sa validation scientifique par un essai clinique de non infériorité [29].

De la cohorte Iccarre aux essais cliniques

Les discussions autour du projet Iccarre ont conduit à une première étape, en 2014, avec le démarrage de l'essai prospectif non randomisé, ANRS 162-4D, impliquant 100 volontaires. Cet essai apportera la confirmation qu'il est possible de maintenir la charge virale sous le seuil de détection en intermittence de quatre jours de traitement sur sept, en traitement de maintenance [21]. Ce traitement se révéla, par ailleurs, compatible avec les nouvelles combinaisons antirétrovirales, incluant également un inhibiteur d'intégrase [30]. La preuve scientifique de la non infériorité des traitements intermittents par rapport au traitement standard vient finalement d'être apportée par l'essai ANRS 170 QUATUOR, engageant un plus grand nombre de patients et incluant un bras de comparaison avec les traitements habituels quotidiens [23]. Parallèlement, Iccarre essaimera en Italie, avec l'établissement d'une cohorte de 33 patients sous thérapie intermittente de 4 jours sur 7 [31]. Les patients séropositifs ont renouvelé leur souhait de bénéficier de ce traitement et ils ont été très nombreux à se porter volontaires pour les essais cliniques dont le temps de recrutement a été particulièrement court.

Les patients de Jacques Leibowitch, qui suivent depuis plusieurs années le protocole Iccarre, témoignent des bénéfices que leur apporte cet allègement. Ils ont constitué une nouvelle association, *Les amis d'Iccarre*, pour promouvoir Iccarre, y compris dans sa version ultra-intermittente réduisant la prise des médicaments à un ou à deux jours par semaine¹¹. Ils ont fait leur adage préféré de Leibowitch : « *Si moins c'est bien, moins c'est mieux* ».

Conclusion

Le concept d'intermittence thérapeutique en cycles courts prend sa source aux États-Unis avec les travaux pionniers d'Anthony Fauci [12]. Dans notre pays, Jacques Leibowitch le fait vivre en le revisitant et en poussant de plus en plus loin l'allègement du traitement des patients au travers de son protocole Iccarre.

Iccarre est d'abord une aventure médicale sur mesure, adaptée à chaque cas clinique, dans la relation de soin de Jacques Leibowitch, en colloque

singulier, avec ses patients qui, supportant mal les effets secondaires de leurs trithérapies, avaient déjà commencé à suspendre plus ou moins souvent leur traitement. Le chemin de l'exploration Iccarre jusqu'à la confirmation QUATUOR a duré vingt ans. Ce chemin a été long, progressif, parsemé d'échecs aussi. Les essais thérapeutiques 4D et QUATUOR, conduits par l'ANRS, ont été essentiels pour conclure, avec un niveau de preuve suffisant, à la sécurité et à l'efficacité du traitement intermittent imaginé avec Iccarre et à en faire une offre thérapeutique recommandée par les instances médicales. Tous les patients séropositifs désireux d'adopter ce mode thérapeutique, et qui n'ont pas pu entrer dans les essais cliniques de l'ANRS, devraient désormais pouvoir en bénéficier. Les modes d'allègement des thérapies anti-VIH sont multiples et l'intermittence thérapeutique continue d'être explorée à l'ANRS avec un essai de non infériorité d'une bithérapie prise quatre jours sur sept, qui a l'avantage de cumuler deux allègements : celui du nombre de prises hebdomadaires des médicaments avec celui du nombre de molécules antivirales [32].

Ce temps long depuis la preuve de concept du traitement à temps partiel jusqu'à sa mise à disposition pour les patients, illustre les étapes d'une recherche biomédicale impulsée par les patients eux-mêmes et qui requiert la consolidation de données observationnelles, obtenues selon la tradition de l'art médical au sein d'une cohorte non contrôlée, en données scientifiquement contrôlées et statistiquement robustes de l'essai clinique de non infériorité selon les standards de la médecine fondée sur les preuves. ♦

From a care protocol to the success of a clinical trial: Iccarre, QUATUOR, and Jacques Leibowitch

Jacques Leibowitch a marqué l'histoire de la lutte contre le VIH-sida à plusieurs reprises¹². Il nous a quittés le 4 mars 2020, avant l'établissement de la preuve de non-infériorité des traitements intermittents apportée par l'essai thérapeutique ANRS 170 QUATUOR. Cet article lui rend hommage.

¹¹ En 2020, 68 patients sont en régime thérapeutique ultra-intermittent, prenant les antirétroviraux un ou deux jours par semaine, ce qui représente une réduction de 75 à 84 % de leur charge en médicaments.

¹² Ses archives sont réunies dans le Fonds Leibowitch à l'ENS-CAPHÉS.

REMERCIEMENTS

Je remercie Dominique Mathez d'avoir partagé avec moi ses connaissances scientifiques et médicales comme son expérience sur la longue durée de l'aventure Iccarre, Éric Caumes pour sa précieuse relecture du manuscrit, ainsi que Jean-Pierre Hardelin et Mathias Girel pour leurs soutiens et conseils toujours constructifs.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. ONUSIDA. <https://www.unaids.org/fr>.
2. Barré-Sinoussi F. L'infection VIH/sida : l'histoire exemplaire d'une épidémie qui résiste. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 499-500.
3. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, et al. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Med Suisses* 2008 ; 89 : 165-69.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 493-505.
5. Supervie V. Les moyens de prévention de l'infection à VIH à base d'antirétroviraux - Quel impact sur l'épidémie du VIH ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 373-82.
6. EurekaSanté par V. Les complications de l'infection par le VIH/sida. *EurekaSanté*.
7. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and didanosine in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1269-76.
8. Marchou B, Tangre P, Charreau I, et al. Intermittent antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection. *AIDS* 2007 ; 21 : 457-66.
9. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 21-30.
10. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. Comet Study Group. *AIDS* 1999 ; 13 : 677-83.
11. García F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999 ; 13 : F79-86.
12. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 15161-6.
13. Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, et al. A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 1974-82.
14. Reynolds SJ, Kityo C, Hallahan CW, et al. A Randomized, Controlled, Trial of Short Cycle Intermittent Compared to Continuous Antiretroviral Therapy for the Treatment of HIV Infection in Uganda. *PLOS ONE* 2010 ; 5 : e10307.
15. Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, et al. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials* 2007 ; 8 : 19-23.
16. The BREATHER (PENTA 16) Trial Group. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet HIV* 2016 ; 3 : e421-30.
17. Leibowitch J, Mathez D, Truchis P de, et al. Short cycles of antiretroviral drugs provide intermittent yet effective therapy: a pilot study in 48 patients with chronic HIV infection. *FASEB J* 2010 ; 24 : 1649-55.
18. Article R4127-8 - Code de la santé publique - Légifrance.
19. Zehnacker L, Abe E, Mathez D, et al. Plasma and Intracellular Antiretroviral Concentrations in HIV-Infected Patients under Short Cycles of Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat* 2014 ; 2014 : 724958.
20. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997 ; 277 : 112-6.
21. Truchis P de, Assoumou L, Landman R, et al. Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial. *J Antimicrob Chemother* 2018 ; 73 : 738-47.
22. Guardo AC, Zarama A, González T, et al. Effects on immune system and viral reservoir of a short-cycle antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-positive patients. *AIDS* 2019 ; 33 : 965-72.
23. Landman R, Truchis P de, Assoumou L, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2022 ; 9 : e79-90.
24. Amiel P, Chneiweiss H, Dosquet C. Covid-19 : protocoles de soins ou protocoles de recherche ? *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 521-3.
25. Leibowitch J, Mathez D, Truchis P de, et al. Four days a week or less on appropriate anti-HIV drug combinations provided long-term optimal maintenance in 94 patients: the ICCARRE project. *FASEB J* 2015 ; 29 : 2223-34.
26. Barbot J. Les interactions entre les associations et les agences publiques dans l'organisation de la recherche d'un traitement contre le sida. *Revue française des affaires sociales* 2001 ; 59-63.
27. Persiaux R. ARV : Leibowitch pilote l'allègement ! *Seronet* 2011.
28. Persiaux R. Iccarre : côtés ailes, ça colle, côté sous, ça coule ! Le meilleur du VIH en 2011 : retour sur un an de stratégies. *Seronet* 2012.
29. Persiaux R. Projet Iccarre d'allègement du traitement VIH : la polémique en débat. *Seronet* 2012.
30. Calin R, Landowski S, Valantin M-A, et al. Efficacy of intermittent short cycles of integrase inhibitor-based maintenance ART in virologically suppressed HIV patients. *J Antimicrob Chemother* 2020 ; 75 : 1321-23.
31. Luise D, Lattuada E, Rizzardo S, et al. Short-cycle therapy in HIV-infected adults: rilpivirine combination 4 days on/3 days off therapy. *J Antimicrob Chemother* 2022 ; 77 : 747-52.
32. ANRS, Emerging Infectious Diseases. Randomized, Open-label and Multicentric Trial Evaluating the Non-inferiority of Antiretroviral Dual Therapy Taken 4 Consecutive Days Per Week Versus Antiretroviral Dual Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients With Controlled Viral Load Under Antiretroviral Dual Therapy. *clinicaltrials.gov*, 2021.

TIRÉS À PART

C. Petit

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.

