

prise en charge médicale et recherche thérapeutique

RÉFLEXIONS & POSITIONS DU TRT-5

1992 » 2007

TRT-5

groupe interassociatif traitements & recherche thérapeutique

prise en charge médicale et recherche thérapeutique

RÉFLEXIONS & POSITIONS DU TRT-5

1992 » 2007

3	Introduction 15 ans d'activisme thérapeutique : petite anthologie
4	Le TRT-5 et les rapports d'experts
7	Le TRT-5 mène l'enquête
10	Développement des antirétroviraux chez les personnes naïves de traitement
14	Malades en échappement grave et accès précoce aux nouveaux médicaments
18	Aspects éthiques des essais cliniques et du consentement éclairé
23	Révision de la Loi Huriet-Sérusclat : 3 ans après
26	États généraux de la recherche : contribution du TRT-5 et du CHV Les malades, acteurs de la recherche
31	Renvoi dans leur pays d'origine des étrangers atteints par le VIH/sida
34	Étrangers malades et accès à la recherche biomédicale
36	Les spécificités des femmes dans la recherche
40	Financement du TRT-5 Les enjeux de l'indépendance et de la confiance
43	Annexe Sida, la course aux molécules
45	Annexe Le TRT-5 d'hier à aujourd'hui
47	Annexe Les publications du TRT-5
48	Remerciements

Certes, le temps ne fait rien à l'affaire. Mais l'expérience accumulée peut donner des idées. Le TRT-5, groupe interassociatif Traitements et Recherche Thérapeutique, a été créé en 1992 dans un contexte d'urgence thérapeutique extrême pour les malades du sida. Et depuis lors, a peu souvent pris le temps de se retourner, de porter un regard sur le chemin parcouru et le travail effectué.

Ce livret de quelques pages tente de présenter des notions, des analyses et des revendications développées au sein du groupe au cours des dernières années. Il est le témoin de la réflexion collective des personnes – les représentants des associations du TRT-5 – qui, depuis 15 ans, travaillent ensemble pour élaborer de façon consensuelle des positions associatives dans le domaine thérapeutique au niveau français.

En 2007, le TRT-5 a 15 ans et est composé de sept associations membres – Actions Traitements, Act Up-Paris, AIDES, Arcat, Dessine Moi Un Mouton, Sida Info Service, Sol En Si – et d'une association invitée, Nova Dona. Il a gardé les missions qui lui avaient été confiées en 1992 ; il s'attache toujours à défendre les intérêts et les besoins des personnes infectées par le VIH en matière de traitements et de recherche clinique. Imposer ce plaidoyer auprès de tous les acteurs concernés – institutions, agences sanitaires et de recherche, professionnels de santé, laboratoires privés, etc. – est resté sa priorité.

Au cours des années, le groupe a appris à s'appropriier le langage et certaines méthodologies des professionnels, pour faire valoir et accepter son point de vue particulier – celui des malades, celui des personnes atteintes par le VIH – dans le domaine de l'éthique de la recherche et des traitements. Cet exercice difficile exige des remises en question permanentes avec le souci continu d'être au plus près des besoins, et au plus pointu du plaidoyer.

En 2007, le TRT-5 a 15 ans, et répète sans relâche que les personnes touchées par le VIH/sida doivent être au cœur de toutes les préoccupations, que celles-ci portent sur l'organisation des soins, sur les conditions de vie ou sur des questions sociales. Malgré l'arsenal efficace de traitements aujourd'hui disponibles, l'infection par le VIH reste une maladie grave et invalidante. Elle demeure une atteinte à la liberté qui ne s'efface jamais, et est devenu un facteur de précarité qui nuit à la capacité des personnes à se soigner.

Pour toutes ces raisons, en 2007, le TRT-5 a de plus en plus d'efforts à fournir, d'interlocuteurs à rencontrer, de combats à mener.

Le TRT-5 tient à saluer et à rendre hommage à toutes les personnes qui – disparues ou vivantes – ont fait partie du groupe dans le passé. Elles sont toujours présentes, par leur travail, leurs idées, par ce qu'elles étaient, et par ce qu'elles ont apporté.

LE TRT- 5 ET LES RAPPORTS D'EXPERTS

Ce texte, rédigé en 2007, retrace la participation, de 1997 à 2006, des associations du TRT-5 à l'élaboration des recommandations pour la prise en charge médicale des personnes atteintes par le VIH. Il établit un parallèle entre l'évolution du groupe interassociatif et celle des rapports d'experts.

L'évolution du contenu des rapports d'experts sur la prise en charge des personnes atteintes par le VIH reflète de très près celle du groupe TRT-5, ainsi que le développement progressif de son expertise et de ses prises de conscience. Depuis sa création, le TRT-5 s'est en effet adapté au contexte de l'épidémie et à son évolution thérapeutique, juridico-sociale et psychologique.

De 1997 à 2006, six rapports d'experts sont publiés. Le premier rapport d'experts rédigé s'intitule « Stratégie d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH » ; il suit de près les premières recommandations thérapeutiques (encore non formalisées sous forme de rapport d'experts) de 1996, établies avec l'aide de Didier Lestrade (Act Up-Paris), sous l'égide de Jean Dormont.

Cette année-là, le TRT-5, créé quatre ans auparavant, entame son ascension. Jean Dormont, ainsi que l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)¹ et son directeur Jean-Paul Lévy, s'avèrent des interlocuteurs ouverts et attentifs. La qualité de cette relation conduit le monde associatif à participer à l'écriture de ces recommandations.

Rapport 1997, sous la direction du Pr Jean Dormont

Ce rapport d'une trentaine de pages est suivi par Maryvonne Molina (Act Up-Paris) pour le TRT-5. On note des éléments nouveaux, comme la mesure de la charge virale (ARN VIH plasmatique), dont la limite de détection se situe alors entre 200 et 800 copies/ml suivant les tests. On y traite également la question du taux de lymphocytes CD4 qui peut parfois, chez les patients traités, ne pas être corrélée avec la charge virale. Le TRT-5 engage alors une longue lutte avec les experts au sujet de la fréquence des mesures de charge virale et de CD4 ; les débats portent en particulier sur la fréquence nécessaire à une prise en

charge thérapeutique sûre, notamment pour les patients non traités, débutant un traitement, ou connaissant une situation d'échec thérapeutique.

Par ailleurs, la nomenclature des actes de biologie ne comporte pas de cotation pour ces examens, et le ministère de la Santé met très longtemps à réagir.

Rapport 1999, sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy

Serge Le Coz (Actions Traitements), Emmanuel Trenado (AIDES) et Maryvonne Molina (Act Up-Paris) représentent le TRT-5 durant l'élaboration des recommandations 1999. Le rapport final fait plus de 230 pages.

De nouveaux chapitres apparaissent : tests génotypiques de résistance, anomalies métaboliques, interactions médicamenteuses, prise en charge des hépatites B et C et des maladies opportunistes, dosages plasmatiques et prise en charge de l'infection chez l'enfant. Tous ces sujets, aujourd'hui parties intégrantes du rapport, sont très longuement discutés avant d'y être insérés ; en particulier les dosages plasmatiques et les tests de résistance, car ces examens ne sont – là encore – pas inscrits à la nomenclature des actes de biologie, et donc non remboursés.

Mise à jour 2000, sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy

Serge Le Coz, Emmanuel Trenado et Maryvonne Molina y participent pour le TRT-5. Cette mise à jour d'environ 80 pages valorise les acquisitions récentes et inaugure, à la demande des associations, une rédaction plus lisible des chapitres qui comportent désormais un encadré résumant « les points forts ».

C'est aussi en 2000 qu'apparaissent pour la première fois les termes de « traitement au long

Note

1. Aujourd'hui renommée Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales.

cours», car on ne parle dorénavant plus d'éradiquer la maladie.

De longues discussions ont lieu pour déterminer le moment à partir duquel un traitement doit être débuté et le suivi rapproché qui doit s'ensuivre. Le TRT-5 participe intensément aux débats, et insiste sur l'importance de prendre en compte à la fois le risque de retarder l'initiation du traitement, et la lourdeur des effets indésirables imputés aux traitements de l'époque. Le débat se concentre également sur les interruptions thérapeutiques qu'on évoque pour la première fois dans un rapport. C'est une question incontournable à l'heure où certains patients commencent à prendre la décision de cesser d'eux-mêmes leur traitement.

Rapport 2002, sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy

Le TRT-5 est représenté en 2002 par Emmanuel Trenado et Maryvonne Molina. Le rapport d'experts compte désormais près de 400 pages ! Pour la première fois, les rédacteurs réclament une plus grande participation des associations, et des militants hors TRT-5 spécialisés dans différents domaines rejoignent les groupes de rédaction des nouveaux chapitres : suivi thérapeutique, observance, complications métaboliques, hépatites C et B, prévention, assistance médicale à la procréation, prise en charge spécifique aux femmes, problèmes spécifiques aux personnes migrantes, aux territoires d'Outre-Mer, questions relatives aux prisons et à la précarité, organisation des soins, et pharmacologie, discipline enfin reconnue comme essentielle.

Ce rapport n'aurait jamais pu réunir autant d'informations, diverses, complémentaires et résolument inscrites dans une perspective de prise en charge globale, sans la participation des associations de patients, qui prouvent ainsi leurs compétences.

Rapport 2004, sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy

Moins important que le précédent, le rapport 2004 réactualise les chapitres thérapeutiques du rapport 2002. Hugues Fischer (Act Up-Paris) et Emmanuel Trénado (AIDES) poursuivent leur participation au nom du TRT-5.

Les premières nouveautés du rapport 2004 sont la mise en garde formelle contre les interruptions thérapeutiques, la présentation des tests de résistance et de leur utilisation, ainsi que la place incontournable du génotype et de son interprétation ; le phénotype et le phénotype virtuel restant des outils de recherche. De plus, le chapitre des co-infections est complété, et le nombre de molécules, de combinaisons, d'interactions entre antirétroviraux, et d'effets indésirables potentiels, a considérablement augmenté. En outre, les « points forts », tant réclamés par les associations, sont toujours là, en tête du rapport, pour une lecture plus opérationnelle. Le rapport 2004 recommande la plus grande prudence à l'égard des combinaisons de traitement non validées, et à l'égard des simplifications de traitements réalisées au détriment de l'efficacité. Les représentants du TRT-5, et les membres des associations le composant, contribuent largement à ces prises de position prudentes et didactiques ; elles insistent à nouveau sur l'aspect nécessairement pluridisciplinaire de la prise en charge des personnes atteintes par le VIH.

Rapport 2006, sous la direction du Pr Patrick Yeni

En 2006, le TRT-5 dispose d'une longue expérience dans l'élaboration des recommandations ; il s'organise avec plus de rigueur et de formalisation, et crée une vaste liste de travail interassociative pour « recruter » le plus de compétences possible. Les associations du TRT-5 argumentent auprès des responsables du rapport pour l'ajout des aspects psychosociaux de la prise en charge. Sans être totalement global, le rapport 2006 ne se limite donc pas aux questions purement médicales ou thérapeutiques, et inscrit la prise en charge dans une problématique globale. Les militants associatifs écrivent eux-mêmes les passages sur les sujets qu'ils souhaitent voir intégrés au rapport : aspects psychosociaux, prévention, observance, accès aux soins, produits de comblement de la lipotrophie et situations particulières (suivi en milieu carcéral, suivi des personnes transsexuelles, situations des personnes migrantes).

Ces textes de recommandations sont très importants pour les patients et pour les médecins, car ils sont nécessairement amenés à aborder ensemble des sujets qui ne sont pas uniquement médicaux (troubles de la sexualité,

prévention de la transmission, désir d'enfant, soutien à l'observance, aide sociale, qualité de vie, sevrage tabagique, dépistage de la dépression...).

Quant au TRT-5, représenté par Marianne L'Hénaff (Arcat) et Hugues Fischer (Act Up-Paris), il travaille sur tous les chapitres, mais se concentre plus particulièrement sur les priorités du moment : suivi de l'adulte infecté par le VIH et organisation des soins.

En 2006, c'est la première fois que le TRT-5 et ses associations sont autant impliqués dans l'écriture du rapport, preuve de la reconnaissance de leur expertise et de leur pertinence.

Ces recommandations, mises à jour tous les deux ans, constituent un cahier d'actions à mener, un plan visant à améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie. Le TRT-5 demeure mobilisé pour que ces recommandations ne restent pas théoriques, mais soient appliquées au mieux. Nous veillerons à ce que les promesses faites soient tenues. ■

Ce texte montre la raison d'être et les objectifs des enquêtes menées par le TRT-5. Celles-ci sont des outils de construction du plaidoyer, mis en œuvre pour « faire remonter » la parole et les besoins des malades.

Depuis 25 ans, la défense des besoins, droits et intérêts des personnes séropositives a nécessité la mise en place et l'utilisation d'outils appropriés et innovants par les malades réunis au sein des associations de lutte contre le sida. Les témoignages recueillis dans nos associations sur tel problème d'accès à une prise en charge de qualité, tel besoin non entendu, telle difficulté rencontrée dans le système médical... permettent parfois de régler des situations individuelles, ou de les rendre moins problématiques; mais ces témoignages sont aussi, parfois, des signes d'alerte de situations peut-être vécues par d'autres, plus nombreux, ailleurs, et dont la parole n'est pas entendue.

Le plaidoyer pour la mise en place de solutions collectives accessibles part de signaux collectés au sein d'une ou plusieurs associations du TRT-5, puis est partagé avec le groupe. Par ailleurs, le site Internet du TRT-5 (www.trt-5.org), qui se veut de plus en plus interactif, devrait renforcer la fonction d'observatoire du groupe.

Au plan thérapeutique, deux des axes majeurs de la lutte menée par le TRT-5, qui sont aussi les deux faces d'une même médaille, sont l'accès à un traitement hautement efficace (faisant baisser la charge virale et remonter les lymphocytes CD4) et la réduction maximale des effets indésirables des médicaments.

La diversité des effets indésirables va de pair avec la diversité des médicaments et des familles de médicaments. Ces effets indésirables sont de natures très différentes et concernent potentiellement des organes nombreux et très divers. Ils peuvent apparaître rapidement après le début du traitement, ou plus tardivement; ils peuvent être temporaires ou permanents. Ils sont « lisibles » dans le bilan sanguin (cholestérol, triglycérides...) ou non (neuropathies), ressentis par les personnes ou non. Ainsi, les perceptions de l'impact de l'effet indésirable d'un médicament par le médecin et par le malade sont différentes, et parfois très éloignées; seul un dialogue véritable entre ces acteurs peut permettre une

compréhension réciproque. Cette compréhension est nécessaire, car il est désormais bien démontré que les effets indésirables perçus par le malade ont des conséquences directes sur sa qualité de vie, sur l'observance, et par conséquent sur la réussite du traitement antirétroviral.

Tandis que certains effets graves menacent le pronostic vital, d'autres, souvent considérés comme moins graves par le corps médical, vont créer une gêne au quotidien. Cette gêne aurait peut-être peu de répercussions si nous n'étions pas dans le cadre d'une maladie au long cours avec des traitements à vie. Des diarrhées quotidiennes ou la modification de l'image corporelle, des effets parfois jugés « mineurs » pour ceux qui ne les vivent pas, au regard d'un pronostic vital amélioré à court terme, peuvent considérablement dégrader la qualité de vie des personnes, avec des répercussions sur la vie professionnelle, sociale, sexuelle ou affective. Face à ces effets et à la souffrance ressentie, on ne peut rester sans rien faire, à « attendre » des conséquences qui seraient jugées « dignes d'une intervention médicale », mais éventuellement irréversibles tant au plan médical, qu'au plan du vécu de la personne. C'est tout le credo des associations réunies au sein du TRT-5.

Les effets indésirables vécus par les personnes qui n'ont pas été signalés lors du développement d'un médicament, soit parce qu'ils sont rares, soit parce qu'ils apparaissent à long terme, soit parce qu'ils sont confondus avec la maladie, une action propre du virus ou des évaluations statistiques biaisées (population des personnes incluses dans les essais différents des personnes qui reçoivent le médicament commercialisé)... doivent pouvoir être détectés après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il faut également anticiper les conséquences de ces effets indésirables: changer de traitement à temps, ou chercher les meilleures solutions de compensation lorsqu'il n'est pas possible de changer de traitement ou lorsque les effets ont induit des séquelles définitives.

Pour cela, la détection, la recherche active de solutions et l'accès effectif à celles-ci sont indispensables.

Les acteurs impliqués dans ce processus sont principalement l'industrie pharmaceutique, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et la puissance publique au travers, notamment, du ministère de la Santé et de l'Assurance maladie. Ces dernières institutions réclament des preuves pour « bouger » lorsque les signaux des besoins des personnes n'ont pas été antérieurement anticipés, repérés, « reconus » ou publiés par le corps médical, mais sont simplement portés par les associations.

Objectifs

À partir de l'observatoire constitué par les associations composant le TRT-5, l'objectif est de monter des enquêtes suffisamment fiables pour établir des éléments de prévalence, mettre en évidence l'impact de certains médicaments et donc l'urgence d'une réaction appropriée des acteurs privés ou publics, soit par des études plus poussées et plus méthodologiquement rigoureuses, soit pour enclencher directement la recherche de solutions remédiant aux conséquences négatives pour les malades.

Les enquêtes du TRT-5

Nos enquêtes n'ont pas l'ambition d'être représentatives de tous les patients, mais simplement de témoigner du vécu des patients qui nous contactent. Notre rôle est de rapidement faire remonter des données chiffrées, certes imparfaites, mais qui permettent de susciter un débat centré sur nos préoccupations au sein de la communauté scientifique.

Enquête Sustiva® (efavirenz, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)

En 2002, le TRT-5 faisait le constat que des troubles de l'humeur, de type dépression, rêves bizarres, ou « pétages de plombs » chez des patients traités au long cours par Sustiva® se multipliaient. Nous pouvions également constater que les effets neuropsychiques dits « à court terme » perduraient bien au-delà des trois semaines après le début du traitement, période annoncée par la firme comme le « cap difficile ». Devant le refus du laboratoire de mettre en place des études, le TRT-5 a décidé de lancer une enquête transver-

sale à travers la presse associative. Cette enquête a montré une médiane d'arrêt du Sustiva® pour effets neuropsychiques à quatre mois, et non à trois semaines. L'enquête, qui apportait donc un éclairage nouveau et étayé, a été publiée dans un journal international à comité de lecture¹. Elle n'a pas permis d'établir le rôle de la molécule dans les troubles dépressifs à long terme, mais a suscité un intérêt chez les professionnels de la recherche, et provoqué la mise en place, par des chercheurs cliniciens, d'études visant à mesurer l'évolution de la dépression sous Sustiva®.

Observatoire New Fill® (acide L-poly lactique, produit de comblement des « joues creuses »)

Après le remboursement en 2005 par la Sécurité sociale du produit et de l'acte d'injection du New Fill®, le TRT-5 a mis en ligne, sur son site Internet, une enquête « en direct », pour suivre l'accessibilité de la solution de réparation (accès à des praticiens formés, répartition équitable sur le territoire, prix du produit, tarif de l'acte) ainsi que la qualité des interventions. L'« enquête qualité » s'est poursuivie en 2006. Au début de l'année 2006, les résultats recueillis montraient que l'acte était majoritairement réalisé en ville, avec un délai de rendez-vous raisonnable, mais avec un dépassement d'honoraires fréquent et important (de l'ordre de 40 à 60 €) du tarif remboursable de l'acte. Les kits de New Fill® étaient en revanche, dans la majorité des cas, vendus sans surcoût par les pharmaciens.

Lipoatrophies des fesses et des pieds

En 2007, ces séquelles des traitements anti-VIH n'ont toujours pas de solution de réparation satisfaisante et accessible pour ceux qui en souffrent et en ont besoin. Il s'agit pourtant, pour la majorité d'entre eux, de séquelles ayant des conséquences fonctionnelles majeures au quotidien : impossibilité de demeurer en position assise au-delà de quelques minutes rendant la vie professionnelle et sociale compliquée, douleur à la marche (mêmes conséquences), fatigabilité importante, impossibilité de s'habiller « normalement » aggravant les difficultés socio-professionnelles et la pénibilité du « regard de l'autre ». La souffrance générée retentit fortement sur l'estime de soi, empêche les personnes atteintes de mener une vie sociale ou privée normale et inscrit la personne dans un cercle vicieux d'isolement, de dégradation de sa qualité de vie et de douleurs. Des solutions

Note

1. *Factors associated with efavirenz discontinuation in a large community-based sample of patients*, Spire B, Carrieri P, Garzo MA, L'henaff M, Obadia Y; TRT-5 Group. *AIDS Care*. 2004 Jul;16(5):558-64.

existent pourtant, comme la pose de prothèses de fesses et/ou l'injection d'un produit de comblement (BioAlcamid®). Cependant, compte tenu de leurs coûts élevés et de l'absence de données sur le nombre de personnes concernées, les pouvoirs publics ont demandé au TRT-5 une enquête de prévalence.

Nous avons interrogé les services hospitaliers prenant en charge les personnes séropositives. Le taux de réponse concerne environ 30% de la file active française, ce qui est considérable et rend les résultats extrapolés assez fiables. Selon ces résultats, les lipoatrophies sévères des fessiers sont aujourd'hui, heureusement, de moins en moins nombreuses ; mais elles sont aussi résistantes à toutes les stratégies explorées, tels les changements de traitement, les efforts portant sur l'alimentation ou l'activité physique... Cela devrait inciter les pouvoirs publics à agir.

Les lipoatrophies des plantes des pieds sont quant à elles exceptionnelles, mais bien réelles. Des discussions ont été menées avec le ministère de la Santé, le laboratoire produisant le BioAlcamid®, l'ANRS, et un des très rares médecins français pratiquant une chirurgie de réparation des fesses chez des personnes séropositives. Le TRT-5 souhaite que ces interventions soient accessibles à tous ceux qui en ont besoin, et ne soient plus uniquement réservées à ceux qui ont les moyens de payer.

Présentations galéniques pédiatriques (2006-2007)

Les formulations pédiatriques des médicaments antirétroviraux, qui représentent un petit marché dans les pays développés solvables, ne sont pas l'objet d'une recherche intensive. La présentation galénique des antirétroviraux n'est parfois pas adaptée aux enfants : goût, forme, mode d'administration, frais supplémentaires pour des dispositifs médicaux nécessaires (pipette, seringue-doseuse, etc.), sont autant de points problématiques relevés par les enfants et les parents qui fréquentent nos associations. Afin de pouvoir sensibiliser l'industrie pharmaceutique à ces difficultés, nous avons lancé une enquête auprès des enfants et des parents pour établir l'ampleur des problèmes, et proposer les améliorations souhaitées par les malades.

En plus du suivi permanent et des enquêtes portant sur les effets indésirables induits par les médicaments anti-VIH, le TRT-5 mène aussi d'autres enquêtes, concernant des questions

pratiques pouvant impacter la prise en charge médicale, comme celle réalisée auprès des médecins sur l'accès effectif, dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives, aux médicaments innovants pour les personnes qui en ont un besoin urgent.

Nos enquêtes ne prétendent pas à une parfaite rigueur scientifique, même si elles sont élaborées et menées avec le maximum de précision et de sérieux, faisant appel à notre expérience et aux compétences méthodologiques dont nous pouvons nous entourer. Elles se veulent la mise en lumière d'un problème sous-estimé, caché ou nié. Elles ont pour but de provoquer une réaction – qu'il s'agisse d'une prise de conscience d'un problème, ou de la nécessité d'explorer plus avant, dans le cadre d'essais et d'études menés par des professionnels de la recherche – sur un problème négligé jusqu'alors.

Lorsque la conclusion d'une enquête menée par le TRT-5 fait, par exemple, émerger certains constats concernant un traitement, ceux-ci devront être validés par une recherche appropriée, avec la rigueur scientifique requise. C'est la deuxième étape, celle du plaidoyer, qui consiste à faire reconnaître à la fois la pertinence de la question posée, le sérieux de l'enquête et l'impossibilité de ne pas engager une recherche officielle de validation et la mise en place de solutions appropriées.

Le plaidoyer pour l'accès précoce aux anti-rétroviraux des débuts de la lutte contre le sida nous a progressivement conduits à mettre en place les enquêtes pour un plaidoyer plus rationnel, dépassant les cas individuels et le témoignage. Même si les procédures de droit commun tendent à s'améliorer pour gérer la question des effets indésirables, la vigilance est le propre des associations. Leurs intérêts et objectifs sont en effet au plus près de ceux des malades, et en font un avant-poste, une charnière indispensable entre les mondes des malades d'une part, celui des médecins et chercheurs, de l'industrie ou de la puissance publique d'autre part. Le rôle d'interface qui transforme l'expérience parsemée et le témoignage direct des malades en « matériau » de discussion et de plaidoyer vis-à-vis des différents acteurs et instances ne peut être assuré que par les associations, dont les enquêtes constituent un outil de mesure et de propositions irremplaçable. ■

DÉVELOPPEMENT DES ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES NAÏVES DE TRAITEMENT

Les traitements requis pendant l'infection par le VIH peuvent différer selon la phase de la maladie et surtout, selon le nombre de lignes thérapeutiques précédemment reçues par les personnes. Bien sûr, les besoins et demandes des personnes doivent à tout stade être pris en compte, particulièrement lorsque plusieurs choix de traitements sont possibles. Le TRT-5 s'est attaché à plaider le respect du rapport bénéfices/risques des traitements antirétroviraux à tout stade d'évolution de la maladie à VIH.

Le TRT-5 œuvre depuis sa création pour l'accès aux soins et aux traitements des personnes séropositives. À partir de l'arrivée des trithérapies hautement efficaces, le groupe a eu à cœur de rendre la mise à disposition des médicaments aussi précoce que sûre, quel que soit le dispositif d'accès (essais, ATU nominatives, ATU de cohorte, AMM). Ce plaidoyer était lié à deux types d'exigences :

► lors de l'arrivée des antiprotéases en 1996, la mise à disposition immédiate de médicaments constituait une urgence vitale pour les personnes séropositives ;

► ensuite, vis-à-vis des personnes en échappement aux traitements existants, qu'elles aient ou non reçu des mono ou bithérapies séquentielles.

Ce problème d'échappement a entraîné une course aux nouvelles molécules, processus pendant lequel le TRT-5, et plus largement les associations engagées dans le soin, ont ainsi acquis la réputation d'avocats des nouvelles molécules à tout prix, et au plus vite (*advocacy* en anglo-américain).

Pourtant, l'identification de nombreux effets indésirables, pointés par ces mêmes associations, a engagé une vaste réflexion sur le traitement antirétroviral de première ligne et les besoins de recherche chez les personnes naïves de traitement.

Initiation du premier traitement antirétroviral

Les questions de « comment initier un traitement antirétroviral (avec quelles molécules, quelles combinaisons ?) » et de « quand faut-il initier un traitement antirétroviral ? », autrement dit quelle est la conduite à tenir vis-à-vis des personnes dites « naïves », n'ont cessé d'animer les experts et ne sont toujours pas tranchées.

Très vite, la question de l'observance est apparue centrale, puisque c'est le premier facteur

qui conditionne le succès thérapeutique d'un traitement suffisamment puissant¹, et que celle-ci est compromise par les effets indésirables ressentis par les patients². Le défaut d'observance conduit rapidement, rappelons-le, à la multiplication virale et à l'échappement, l'échappement à l'échec voire à l'impasse thérapeutique avec un virus multirésistant et des risques aggravés de progression vers le sida.

Il a été établi que le premier traitement devait être puissant et contrôler rapidement la charge virale et aussi que le succès du premier traitement conditionnait le succès thérapeutique ultérieur : autrement dit, si la première ligne n'est pas la bonne, les risques de multiplier les changements de traitement par échecs successifs sont forts³.

Le succès du traitement chez les naïfs requiert donc une adhésion proactive de la personne, qui en ayant compris les enjeux de l'observance, peut gérer contraintes et effets indésirables. Idéalement, la personne doit être prête !

Les diverses populations de personnes naïves de traitement

Près de 40 % des personnes qui entrent en phase sida découvrent leur séropositivité à cette occasion : la proposition de traitement ne peut attendre car ces personnes sont en danger de mort. Malgré une panoplie de médicaments importante et bien maîtrisée aujourd'hui, la mortalité pendant les 6 premiers mois de prise en charge est 9 à 16 fois supérieure à celle des personnes prises en charge précocement, et il faut plus de 2 ans pour que le sur-risque s'estompe⁴. À la mise sous traitement, ces personnes peuvent développer un syndrome de reconstitution immunitaire qui doit être au maximum prévenu par un schéma adapté de traitement des maladies opportunistes et du VIH. La prise en charge doit certainement être améliorée mais dans tous les cas, la mise en

Notes

1. *Adherence to PI therapy and outcomes in patients with HIV infection*, Patterson et al : Ann Intern Med, 2000, 133, p21-30

2. *Self reported symptoms after initiation of a PI in HIV infected patients and their impact on adherence to HAART*, Duran et al : HIV Clinical Trials, 2001, 2, p 38-45.

3. *Prognostic importance of initial response in HIV INFECTED patients starting HAART: analysis of prospective studies*, Chêne et al : Lancet, 2003, 362, p 679-686.

4. Données INVS 2000-2002.

œuvre d'un traitement antirétroviral efficace et puissant sur le plan virologique, tolérable sur le plan immunologique, et générant le moins possible d'interactions médicamenteuses avec les traitements des maladies opportunistes doit être recherchée⁵.

Cette population de personnes naïves, la plus urgente, ne doit pas faire oublier l'hétérogénéité des situations :

► Le cas de personnes asymptomatiques, charge virale inférieure à 100 000 copies/ml, CD4 > 350/mm³, voire > 500/mm³ ont-elles besoin d'un traitement ? La question n'est pas totalement tranchée ;

► le cas des personnes ayant entre 200 et 350 CD4/mm³ : elles s'approchent de la zone dangereuse où le risque d'infections opportunistes devient important. Il faut les « préparer » et leur proposer un traitement anti-VIH.

Dans toutes les situations, dès qu'un traitement est instauré, il doit être efficace, et limiter contraintes et effets indésirables pour ne pas compromettre l'avenir thérapeutique lié au succès de cette première ligne.

Ainsi, pour des populations « naïves » qui semblent assez diverses, le socle minimal d'exigences est quasiment le même. Une attention particulière doit être de plus portée aux personnes prises en charge tardivement, en matière d'efficacité, de tolérance immunitaire et d'interactions médicamenteuses.

Situation actuelle

► Les traitements peuvent-ils être efficaces ? Oui grâce à la panoplie de près de 25 médicaments anti-VIH. Cette efficacité permet d'exiger l'indélectabilité de la charge virale à 6 mois (moins de 50 copies/ml).

► Les effets indésirables peuvent-ils être limités ? Oui, grâce à de nouveaux médicaments mieux tolérés, à une meilleure compréhension des effets indésirables, permettant leur anticipation et donc leur prévention ou leur gestion précoce.

Problématiques posées à la recherche pour les antirétroviraux destinés aux naïfs

Il est licite de dire que les nouvelles molécules ou stratégies en développement doivent faire aussi bien, sinon mieux, que l'existant. C'est bien dans l'éthique de la déclaration d'Helsinki, c'est bien sûr celle du TRT-5.

► Les médicaments récemment développés sont tous des médicaments de l'échappement : le Fuzeon[®] ou T20 (seul médicament de la classe des anti-fusion), suivi de produits comme Kaletra[®], Aptivus[®], Prezista[®], pour les antiprotéases, etravirine pour les non nucléosides et enfin l'émergence de nouvelles classes, les anti-intégrases (avec le raltégravir, Isentress[®]) et les anti-CCR5 (Celsentri[®] et vicriviroc). Ces derniers ont été toutefois rapidement testés chez des naïfs.

► Cependant, si les personnes en échappement sévère ont besoin de nouveaux traitements, le nombre de personnes concernées est relativement faible et bien entendu doit le rester. Il représente 6 à 7 % des personnes traitées en France, quelques milliers donc dans notre pays, qui ont un besoin urgent de nouvelles molécules.

► Les patients naïfs sont la grande majorité dans un monde où 40 millions de personnes sont séropositives, mais où seuls quelques millions de personnes sont traitées. Avec la politique d'accès universel, mais une épidémie qui galope, voilà un marché plus que prometteur pour les firmes.

Les études sur les populations naïves sont nécessaires pour s'assurer que l'autorisation du médicament à venir pourra prétendre à cette indication, avec des critères bénéfice/risque spécifiques à ces populations.

Il faut donc s'interroger sur les caractéristiques des essais en direction des personnes naïves, disposant d'une palette de « traitements de référence ».

Nous nous sommes intéressés au cas des personnes naïves avancées dans la maladie, particulièrement vulnérables. Pour elles :

► l'inclusion dans un essai clinique ne peut se faire que si la dose efficace est connue, pour ne pas risquer un échappement injustifiable. La dose toxique doit aussi être connue, pour ne pas exposer inutilement les personnes à des complications ;

► comme les nouveaux médicaments seront administrés en combinaison, cela implique qu'on connaisse au maximum les interactions médicamenteuses avec les autres antirétroviraux. Il faut s'assurer aussi qu'il y a co-administration possible avec les traitements des infections opportunistes.

Enfin il faut assurer un développement de produits adaptés non seulement à l'état des

5. Voir la brochure de la journée 2006 du TRT-5 sur la prise en charge tardive de l'infection par le VIH.

personnes, mais aussi à la population virale qui les affecte :

► il y a bien sûr des différences de sous-groupes viraux distribués géographiquement. Les antirétroviraux sont développés contre le sous-type B du VIH-1, qui affecte essentiellement les pays du Nord, et ne sont pas toujours efficaces sur tous les sous-types présents au Sud. C'est le cas, par exemple des non nucléosides, qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou le VIH-1 à sous-type O.

► d'autre part, le virus évolue en fonction du stade de la maladie : en combinaison avec la molécule CD4 qui constitue son premier récepteur, il utilise un co-récepteur appelé CCR5 ou R5, majoritairement présent en début d'infection, mais aussi un autre co-récepteur CXCR4 ou X4, surtout utilisé par le VIH dans la maladie avancée et en phase sida. Un médicament développé pour les personnes naïves devrait donc tenir compte des caractéristiques virales.

Conduite des essais cliniques ces dernières années

D'une façon générale, nous avons assisté à une accélération du développement des nouvelles molécules antirétrovirales, que ce soit en modifiant les types d'essais (contraction des phases II et III en phases II/III) ou en déposant des « dossiers accélérés ».

Dans le champ du VIH, on constate une tendance à déposer un dossier d'enregistrement couvrant à la fois des indications pour les malades prétraités et les naïfs. Par ailleurs, de nouvelles molécules ciblant non seulement le virus mais aussi des éléments cellulaires humains ont été développées. Ceci est le cas notamment avec la mise au point de médicaments anti-CCR5 (cf. *supra*). Ce ciblage cellulaire pourrait être responsable d'une désorganisation physiologique à long terme dont nous ne savons encore rien.

Les essais conduits par les laboratoires n'ont pas discriminé entre naïfs et patients lourdement prétraités lors du développement de ces nouvelles molécules : notamment, alors que le rapport bénéfice/risque est différent pour ces deux populations, les critères d'inclusion et de succès n'ont pas été adaptés aux situations. Des personnes naïves à un stade avancé de la maladie ont ainsi été exposées dans certains pays à des molécules dont on ignorait presque tout. Confronté au mépris de certains laboratoires vis-à-vis de nos mises en garde sur les critères

des essais, le TRT-5 a alerté l'EMA⁶ (l'agence européenne du médicament) qui a convenu que la sécurité des patients ne pouvait être bradée⁷. En accord avec l'avis émis par le Conseil national du sida (CNS)⁸ qui a audité le TRT-5 le 10 février 2005 sur ses motifs d'alarme⁹.

Le groupe a donc pris une position ferme sur la nécessaire sécurité qui doit être garantie par les critères d'inclusion dans les essais et de suivi à respecter chez les personnes VIH naïves de traitement en stade avancé de la maladie VIH.

L'ensemble des CCPPRB (actuellement CPP)¹⁰ du territoire français a été alerté vis-à-vis des manquements des divers protocoles déposés par les trois laboratoires portant sur le développement des anti-CCR5.

La dualité entre le besoin rapide de nouvelles molécules chez les personnes en échappement grave, et la sécurisation du développement de nouveaux médicaments chez les naïfs, a été exposée par le TRT-5 dans une tribune du journal *Le Monde*¹¹ et a fait l'objet d'une présentation orale à la conférence mondiale de Toronto¹².

Résumé des prises de position du groupe TRT-5

► Lors des premiers essais chez les naïfs, à l'inclusion, le niveau de CD4 doit être supérieur à 200 et la charge virale inférieure à 100 000 copies/ml.

► Avant toute inclusion de personnes naïves avancées (< 200 CD4/mm³ et/ou en phase sida) dans un essai : la détermination de la dose efficace et tolérée chez l'homme doit être effectuée et les principales interactions médicamenteuses identifiées.

► Critère principal de jugement : charge virale indétectable à 6 mois (< 50 copies/ml) et aussi baisse d'1 log minimum à 4 semaines, et à moins de 400 copies/ml à 3 mois de traitement.

► Surveillance renforcée pour détecter les personnes qui ne répondent pas au traitement ou qui y échappent avec commutation vers un traitement de référence adapté.

► Surveillance rapprochée des effets indésirables et commutation éventuelle si besoin.

► Utilisation de molécules de l'essai en adéquation avec le type de virus infectant ces personnes.

► Mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) étudiant les effets au long cours de molécules de nouvelles classes.

6. Lettre du TRT-5 à l'Afssaps et au CCPPRB, novembre 2004.

7. Réponse de l'EMA (CHMP) du 16 décembre 2004.

8. Avis rendu le 17 mars 2005, consultable sur www.cns.sante.fr

9. Présentation du TRT-5 au CNS (téléchargeable sur www.trt-5.org)

10. CCPPRB : Comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale ; ils ont été remplacés dans le nouveau code de la santé publique de 2004 par les CPP : Comités de protection des personnes.

11. Hugues Fischer et Corinne Taéron, « Sida, la course aux molécules », *Le Monde* du 14 avril 2005, reproduite pages 43-44.

12. Hugues Fischer WEKC101, IAC Toronto 13-18 août 2006.

► Si les premiers résultats sont un succès, alors il devient possible d'ouvrir d'autres essais avec des patients plus fragiles (taux de lymphocytes CD4 plus bas, charge virale plasmatique plus haute, présence de co-morbidités telles que maladies opportunistes ou hépatites virales), en gardant les critères principaux de jugement et les suivis de tolérance.

Ainsi, les nouvelles stratégies de traitement pourront être correctement évaluées.

En tout état de cause, la recherche doit inclure un nombre suffisant de femmes pour connaître l'effet des nouveaux médicaments sur elles. ■

MALADES EN ÉCHAPPEMENT GRAVE ET ACCÈS PRÉCOCE AUX NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Les 25 années écoulées depuis l'apparition du sida ont vu la situation des malades sur le plan thérapeutique évoluer considérablement. Depuis l'absence de traitement des débuts aux multithérapies hautement actives d'aujourd'hui, l'espérance de vie des malades n'a cessé de croître. Cependant, ce constat ne donne qu'une vision très générale de la réalité vécue par les malades atteints par le VIH en 2007, et certaines personnes sont toujours confrontées à des situations d'impasse thérapeutique. Pour ces personnes, un accès précoce aux nouvelles molécules reste indispensable.

Même si on peut aujourd'hui contrôler efficacement le VIH jusqu'à le rendre indétectable dans le sang, il n'est toujours pas possible de l'éradiquer. Celui-ci demeure, même avec un traitement efficace, dans des compartiments de notre organisme, dits «réservoirs du VIH». En outre, le VIH se caractérise par sa capacité de mutations et donc, par son aptitude à faire émerger des souches résistantes aux molécules qu'on lui oppose. En conséquence, dès qu'un traitement perd en efficacité pour cause de rupture d'observance ou d'interactions, une souche résistante peut émerger et prendre le dessus sur le traitement en cours.

C'est ainsi qu'en 2007, environ 5 à 7 % des malades sont en situation d'impasse thérapeutique, c'est-à-dire ne disposent plus de combinaisons de médicaments suffisamment efficaces pour contrôler l'infection. En dépit des progrès considérables de ces dernières années, le maintien d'une efficacité sur le long terme, et le développement de molécules efficaces sur un virus résistant, restent donc des défis majeurs de la lutte contre le VIH.

Qu'est-ce que l'impasse thérapeutique ?

Trois situations peuvent mener des personnes atteintes d'une maladie grave évolutive à l'impasse thérapeutique :

- ▶ lorsque, du fait de la progression de la maladie, les médicaments disponibles ne sont plus assez efficaces ;
- ▶ lorsque les malades présentent une intolérance aux médicaments existants ;
- ▶ lorsqu'aucun traitement n'est disponible (cas des maladies orphelines).

Pour les personnes confrontées à ces situations, l'espoir réside dans un accès rapide à des traitements en développement, dont les premiers

résultats d'efficacité et de tolérance montrent un rapport favorable.

Face à l'impasse : l'accès précoce aux médicaments en développement

Renoncer à l'idée de « compassionnel »

L'accès à un médicament en développement pour des malades en situation d'urgence thérapeutique est souvent appelé « accès compassionnel ». Son objectif est de répondre aux besoins vitaux des malades, et non de servir la recherche.

Le terme « compassionnel » ne nous apparaît pourtant pas pertinent. Il véhicule en effet l'idée que la prise en charge des malades en impasse thérapeutique relève de la compassion : compassion des firmes pharmaceutiques qui consentiraient à mettre à disposition le médicament, et compassion des autorités qui consentiraient à le payer.

Pourtant, selon le code de la santé publique, le « droit à la protection de la santé » est un droit « fondamental », qui « doit être mis en oeuvre par tous moyens disponibles au bénéfice de toute personne »¹. Du point de vue du TRT-5, l'accès précoce à des médicaments de rapport bénéfices/risques favorable, pour des personnes en situation critique, ne relève donc pas de la compassion mais du droit. Face à ces situations, un refus de mise à disposition des médicaments de la part des firmes apparaît contraire à l'éthique. Les autorités ont, elles, la responsabilité de favoriser cette mise à disposition.

En conséquence, nous préférons au terme d'« accès compassionnel » celui d'« accès précoce ».

En Europe

Le règlement européen 2004 sur le médicament reconnaît la validité d'un accès compassionnel pour les malades en impasse thérapeutique.

Notes

1. Article L1110-1 du code de la santé publique : « Le droit fondamental à la protection de la santé doit être mis en oeuvre par tous moyens disponibles au bénéfice de toute personne. Les professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessaires par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible. »

Mais les modalités d'application de cet accès restent flous.

Concrètement, dans la plupart des pays d'Europe comme aux États-Unis, l'accès précoce aux médicaments en développement prend souvent la forme d'un *Expanded Access Program* (EAP ou programme d'accès étendu), c'est-à-dire d'un essai en ouvert mis en place par la firme. Ce mode d'accès possède malheureusement des inconvénients majeurs.

► L'EAP est un essai clinique, avec la lourdeur inhérente à la mise en place d'une recherche. Le médicament n'est donc pas accessible partout sur le territoire, mais uniquement dans les centres participant à l'EAP. Dès lors, un malade habitant loin des centres participant peut se trouver défavorisé.

► Tous les essais comportent des critères d'inclusion et de non inclusion qui, même s'ils sont larges, restent définis par l'industriel. Celui-ci a tout intérêt à prévoir une exploitation des résultats de l'EAP, et peut donc, potentiellement, faire le choix de critères d'inclusion allant dans le sens d'une mise en valeur du médicament, excluant de fait certaines catégories de malades ou certaines situations. Ces critères peuvent aussi exclure la possibilité de recevoir une autre molécule en développement. Or, pour les personnes en échec sévère, un des seuls moyens de bénéficier d'un traitement efficace sur le VIH peut passer par un accès simultané à plusieurs molécules en développement. Si l'EAP exclut cette possibilité, les personnes en impasse n'auront accès qu'à une seule molécule active sur le VIH (monothérapie fonctionnelle), et risquent donc de se retrouver à nouveau, à terme, en situation d'échec. Ces dernières années, le problème ne s'est plus posé dans l'infection par le VIH ; les industriels ont en effet bien compris l'importance d'éviter les situations de monothérapie fonctionnelle, lorsque cela est possible.

► Enfin, l'ouverture d'un EAP ne dépend que du bon vouloir de l'industriel. Dans les faits, les EAP sont souvent ouverts tardivement, lorsque le laboratoire pharmaceutique a déposé sa demande d'AMM.

Malgré ces limites, les EAP sont des voies d'accès au produit importantes pour les personnes en échec sévère. En outre, ils permettent de recueillir des données de tolérance élargies à des populations qui correspondent rarement à celles incluses dans les essais cliniques randomisés.

En France

Chaque État membre étant libre de garder ses spécificités réglementaires, certains pays ont mis en place des systèmes spécifiques. En France, grâce au système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), des milliers de patients bénéficient chaque année de médicaments avant leurs AMM.

Il existe deux sortes d'ATU :

► **L'ATU nominative** permet un accès précoce à un nouveau médicament pour un patient donné, sur demande argumentée d'un médecin à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Les demandes sont évaluées au cas par cas par l'Afssaps. Le médicament peut être fourni gratuitement par le laboratoire ou pris en charge par le budget de l'hôpital, sous l'enveloppe Migac². Selon les textes, une ATU nominative peut être accordée pour les « médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable au vu des données disponibles ». En pratique, dans l'infection par le VIH en 2007, les antirétroviraux font le plus souvent l'objet d'ATU nominatives lorsqu'une dose efficace et bien tolérée est définie, c'est-à-dire à la fin des essais de phase II ;

► **L'ATU de cohorte** permet un accès au médicament pour un groupe de patients répondant à des critères établis par l'Afssaps. La mise en place d'une ATU de cohorte suppose un certain nombre de contraintes administratives : la rédaction d'un RCP (résumé des caractéristiques du produit), d'un protocole d'utilisation thérapeutique et d'un cahier de suivi du patient. Le laboratoire qui demande une ATU de cohorte doit également s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. La mise en place d'une ATU de cohorte est donc plus tardive, et succède généralement à l'attribution d'ATU nominatives. Ces dernières années, pour les médicaments antirétroviraux, l'ATU de cohorte n'a été bien souvent ouverte qu'au moment de l'obtention d'un avis favorable à la mise sur le marché de l'Agence européenne du médicament (EMA). Dans le cadre de l'ATU de cohorte, les médecins adressent leurs demandes directement à la firme, qui applique les critères. L'ouverture d'une ATU de cohorte pour un médicament implique son inscription sur la liste des produits agréés aux collectivités et sa prise en charge par l'Assurance maladie³.

2. Migac : mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation.

3. Pour les patients ne correspondant pas aux critères de l'ATU de cohorte, il est possible de faire une demande d'ATU nominative.

Avec les ATU, la France bénéficie d'un système permettant un accès précoce au médicament qui ne dépend pas, en théorie, du lieu où est suivi le patient, ni de la seule « compassion » de l'industriel. Ce dernier est en effet à plusieurs égards incité à demander et mettre en place une ATU de cohorte. En plus de permettre une commercialisation du médicament avant l'AMM, l'ATU de cohorte donne à l'industriel l'opportunité de « positionner » précocement son médicament auprès des prescripteurs, et de faciliter certaines démarches administratives ultérieures.

Mais le système des ATU présente également plusieurs inconvénients majeurs.

Dépendance persistante à la bonne volonté de l'industriel

Ce système ne permet pas de s'affranchir complètement de la bonne volonté de l'industriel. Dans le cas des ATU nominatives, l'industriel pourra marquer sa mauvaise volonté par la non communication à l'Afssaps des données d'efficacité/tolérance permettant à celle-ci d'examiner la sécurité d'un accès précoce. Dans le cas des ATU de cohorte, l'industriel doit s'engager à déposer une demande d'AMM pour l'indication concernée par l'ATU. Or, il peut arriver qu'un industriel ne souhaite pas développer son médicament dans l'infection par le VIH. C'est ainsi qu'en 2006, l'interleukine 2 – disponible en ATU de cohorte depuis plusieurs mois – a cessé de l'être, car Novartis n'a pas signifié à l'Afssaps sa volonté de poursuivre le développement du médicament dans l'infection par le VIH.

Lourdeur administrative

Il existe une relative lourdeur administrative pour les demandes d'ATU nominatives. Lors d'une enquête réalisée par le TRT-5 auprès des prescripteurs⁴, ceux-ci ont fait état de contraintes administratives freinant l'accès aux ATU nominatives. Le délai de « réaction » de l'agence, le défaut de justification de certains refus, la difficulté d'accès aux informations sur les médicaments pouvant faire l'objet de demandes d'ATU nominatives ont également été pointés comme des limites du système.

Limite du mode de financement Migac

Les ATU nominatives étant financées par la Migac, l'accès effectif aux médicaments peut dépendre du volume de cette enveloppe. Cette

considération est cruciale dans le cas des médicaments destinés aux maladies orphelines, dont les coûts atteignent parfois plusieurs milliers d'euros par mois et par patient.

Limite de l'interprétation

Enfin, le cadre d'application des ATU nominatives – « maladies menaçant le pronostic vital sans alternative thérapeutique » – peut laisser une marge d'interprétation. Peut-on considérer que le traitement par Fuzeon[®], refusé par le patient en raison de sa mauvaise tolérance locale ou de sa lourdeur d'administration⁵, est une « alternative thérapeutique » ? Ces dernières années, le TRT-5 a eu plusieurs échanges avec l'Afssaps concernant les attributions d'ATU nominatives.

ATU et accès précoce : les améliorations possibles

Récemment, l'Afssaps a acté deux éléments concernant les ATU qui constituent des avancées importantes pour la prise en charge des personnes atteintes par le VIH.

Ainsi, l'Afssaps a indiqué clairement que l'intolérance locale au Fuzeon[®] et/ou le refus du patient de prendre le médicament Fuzeon[®], en raison de sa lourdeur, doivent être pris en compte pour l'attribution d'un médicament en ATU. Une personne peut donc accéder à un médicament en ATU, en faisant valoir son intolérance locale au Fuzeon[®] ou son refus d'être contrainte à deux difficiles injections par jour.

Par ailleurs, lorsque cela est possible, une personne doit pouvoir recevoir, de façon simultanée, plusieurs médicaments en ATU pour construire une combinaison efficace. En 2007, des patients ont ainsi reçu en même temps des ATU de raltegravir (inhibiteur de l'intégrase, MSD) et de TMC125 (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, Janssen-Tibotec).

Du point de vue du TRT-5, des améliorations du dispositif ATU sont encore possibles. Ces améliorations pourraient notamment concerner la possibilité d'évaluer de manière proactive la situation des personnes en situation d'échec thérapeutique sévère en France : combien sont-elles ? Peut-on anticiper les molécules qui pourraient éventuellement permettre de reconstruire des traitements efficaces ?

Par ailleurs, une amélioration de l'information sur les ATU et la procédure à suivre pour les médecins, des délais de réponse optimisés,

4. Enquête du TRT-5, en ligne sur www.trt-5.org/article105.html

5. Ce traitement requiert deux injections sous-cutanées par jour, qui nécessitent des précautions importantes afin de réduire le risque de réactions locales.

des motifs de refus systématiquement signifiés au prescripteur pourraient également être souhaitables, si l'on se fie aux résultats de l'enquête TRT-5.

Il pourrait aussi être intéressant de disposer d'une carte des demandes et des attributions d'ATU, notamment pour les ATU nominatives. Nous émettons l'hypothèse que les centres à forte file active font, pour une même situation médicale, plus facilement des demandes que des centres plus petits.

À l'ère d'Internet, il pourrait également être pertinent d'envisager une modernisation des échanges entre l'Afssaps et les services VIH concernant les ATU nominatives, ces derniers étant essentiellement organisés par fax et courriers à ce jour.

Enfin, le financement sur la Migac peut être une solution tout à fait acceptable, si le montant de celle-ci est adapté et révisable en fonction de besoins réels et non anticipés.

Connaître les interactions, le rôle de la recherche publique

Les combinaisons de médicaments en accès précoce ne sont évidemment possibles que si les interactions entre les médicaments concernés ont été explorées en amont. Or, lorsque les médicaments sont développés par des laboratoires distincts, ceux-ci ne sont pas tenus de mettre en œuvre, en priorité, ces études d'interactions.

Les autorités sanitaires, l'Afssaps et l'EMA, doivent inciter fermement les industriels développant des médicaments dans le VIH à réaliser des études d'interactions extrêmement précoces avec tous les médicaments nécessaires, et particulièrement avec les antirétroviraux commercialisés ou en développement.

Sur cet aspect, il faut souligner le rôle particulièrement pertinent que pourrait jouer la recherche publique représentée en France par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS). L'ANRS pourrait avoir ce rôle d'explorer, de manière très précoce, la pharmacocinétique des combinaisons de médicaments en développement, pour anticiper leur utilisation chez des patients en situation d'impasse thérapeutique.

Au-delà des questions d'interactions médicamenteuses, l'ANRS devrait poursuivre et même accentuer les recherches sur des combinaisons innovantes, différentes de celles privilégiées par l'industriel dans son plan de développement,

afin d'apporter des données objectives sur la meilleure façon d'utiliser de nouveaux traitements. De telles études pourraient concerner en particulier des personnes qui ne correspondent pas à celles représentées en majorité dans les essais cliniques des firmes.

Malheureusement, les firmes refusent le plus souvent de fournir précocement le médicament⁶ aux agences de recherche publique ; probablement parce qu'elles souhaitent garder un contrôle total des données relatives à leur médicament. En réalité, ce sont les intérêts des personnes malades qui sont le plus compromis par ces comportements.

Les recommandations (*guidelines*) européennes destinées aux industriels développant des antirétroviraux insistent sur l'importance de privilégier un développement prioritaire chez les personnes en échec ; ces recommandations incitent aussi aux essais de combinaison avec d'autres molécules en développement. Malheureusement, ces recommandations n'ont pas valeur de contraintes, et elles impliquent donc de demeurer vigilants : les industriels doivent être encore davantage incités à intégrer dans le développement de leur médicament la situation des personnes en échec thérapeutique sévère. En particulier, il faut explorer au plus tôt les interactions avec les autres molécules en développement, dans l'optique d'une future association. Les agences de recherche publique peuvent mener ces recherches, mais aussi des études pour des personnes exclues des essais d'enregistrement des firmes.

En France, le cadre des ATU permet un accès précoce aux médicaments en développement. Ce dispositif, qui semble à plusieurs égards plus efficace que les EAP des industriels, et dans tous les cas utilement complémentaire, peut encore être amélioré, notamment par une meilleure information mise à disposition des cliniciens, et une constante adaptation à la réalité de l'échec thérapeutique sévère de l'infection par le VIH en France. ■

6. Forme galénique destinée à l'administration et poudre-mère utile au suivi pharmacocinétique.

ASPECTS ÉTHIQUES DES ESSAIS CLINIQUES ET DU CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Ce texte a été publié pour la première fois dans la revue *Thérapie* en juillet-août 2004¹.

Onze années de défense des intérêts des malades et des personnes se prêtant à la recherche médicale nous ont conduits à nous mobiliser sur le projet de réforme de la Loi Huriet. Plusieurs de nos propositions, visant à inscrire dans la Loi des solutions aux multiples problèmes éthiques auxquels nous sommes régulièrement confrontés, ont donné lieu à des amendements, dont certains ont été votés en première lecture au Parlement en octobre 2003.

En 1992, s'inspirant d'un mouvement d'activisme existant depuis quelques mois aux États-Unis, cinq associations françaises de lutte contre le sida – AIDES, Act-Up, Arcat, Actions Traitements, Vaincre le sida – décident de s'unir pour créer le groupe interassociatif Traitements et Recherche Thérapeutique (TRT-5). Le TRT-5 est né de la nécessité d'agir, à une époque où la maladie progresse très vite et la recherche thérapeutique balbutie encore. Le TRT-5 est né de la volonté de personnes atteintes par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de pénétrer et de comprendre le monde opaque de la recherche thérapeutique, dans le but d'améliorer la prise en compte de l'urgence thérapeutique de l'ensemble des malades du sida.

Le premier objectif du TRT-5 est de collecter, auprès de tous les acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale, les informations les plus pointues et les plus actualisées concernant les traitements existants à l'époque (AZT, traitements des maladies opportunistes) et la recherche thérapeutique, afin de les mettre à disposition des malades dans chaque association membre, par le biais de journaux (*Remaides, Protocoles, Info Traitements*), de permanences téléphoniques ou *de visu*, de groupes de paroles, etc. Ainsi, le TRT-5 peut enfin proposer aux malades une information fiable et centralisée sur les solutions thérapeutiques existantes et sur les investigations cliniques en cours.

Le deuxième objectif du TRT-5, en miroir du précédent, est de communiquer aux acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale, les besoins des personnes séropositives tels qu'ils lui sont rapportés au quotidien, sur le « terrain », de les convaincre de leur nécessaire prise en compte et de proposer des initiatives allant dans ce sens.

En 2003, le groupe est composé des associations Act Up-Paris, Actions Traitements,

AIDES, Arcat, Dessine-Moi Un Mouton, Nova Dona, SolEnSi (Solidarité Enfants Sida) et Sida Info Service ; il conserve les mêmes objectifs que lors de sa création.

En résumé, le TRT-5 est une structure qui a pour mission de représenter et de défendre les intérêts des patients auprès de tous les autres acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale.

Dès 1992, le TRT-5 s'est donc attelé à la question des essais cliniques, avant tout pour répondre aux demandes d'information des malades démunis face aux essais qui leur étaient proposés et souhaitant légitimement prendre une « décision éclairée » (ce terme de décision éclairée semble plus approprié que celui de consentement éclairé qui laisserait penser que le refus éclairé n'est pas possible). En effet, avant la mise sur le marché des antiprotéases et le début des trithérapies en 1996, les essais cliniques jouaient un rôle crucial dans la prise en charge des personnes atteintes par le VIH : ils étaient l'unique moyen d'avoir accès à un traitement potentiellement actif sur le virus.

En 2003, les essais cliniques constituent pour les malades un moyen de bénéficier d'une prise en charge innovante ; la participation à un essai clinique demeure décisive pour les personnes en impasse thérapeutique chez qui les médicaments commercialisés ne sont plus efficaces.

Les associations remplissent aujourd'hui deux principales missions relatives aux essais cliniques : d'une part, elles assurent le relais de l'information sur les essais en cours auprès des malades par le biais de leurs publications, des groupes de paroles, des permanences téléphoniques, etc. ; d'autre part, elles exercent de façon permanente une vigilance éthique sur les essais menés en France, en effectuant un travail d'analyse du design de l'essai et de

Note

1. *Thérapie*, n° 4, 407;411, juillet-août 2004.

la qualité de la notice d'information destinée au patient.

Pour mener à bien ces deux missions, le TRT-5 doit régulièrement s'entretenir avec deux interlocuteurs essentiels :

► L'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS), interlocuteur de la première heure du TRT-5. Des membres du TRT-5 font partie de certains groupes de travail de l'ANRS – notamment l'action coordonnée 5 ou AC5 qui se consacre aux essais thérapeutiques et l'AC 28, responsable des essais vaccinaux – et contribuent à l'élaboration des essais cliniques. Par ailleurs, juste avant la finalisation d'un essai et la soumission du protocole au comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB), le TRT-5 rencontre l'investigateur principal de l'essai et l'équipe de l'ANRS ; cette réunion d'une durée de 2 heures nous permet de comprendre le design de l'essai, de négocier – si nécessaire – des modifications du protocole, et de réécrire, parfois intégralement, la notice d'information destinée au patient afin qu'elle soit exhaustive, pertinente et surtout intelligible.

► Les industriels du médicament. Nous souhaiterions établir avec les firmes pharmaceutiques le même type de relation qu'avec l'ANRS, mais il est rare qu'un laboratoire nous présente spontanément un essai avant son passage devant le CCPPRB. Généralement, nous apprenons l'existence des essais menés par l'industrie après leur soumission au CCPPRB, par des patients directement concernés. Lorsque nous demandons des modifications du design ou de la notice, les industriels répondent bien souvent que rien ne peut être corrigé car « il s'agit d'un essai international ». Enfin, des industriels tentent parfois de nous instrumentaliser et nous demandent, par exemple, de faire la « publicité » de tel ou tel essai afin qu'il recrute plus vite...

Après onze années de travail sur les essais cliniques, nous connaissons bien les lacunes du système dont pâtissent les malades. Le législateur présentant aujourd'hui un projet de réforme de la Loi Huriet, nous voulons agir et proposer des solutions aux insuffisances que nous avons observées.

Notre lecture de la Loi est purement pragmatique, fondée sur notre expérience. Nous souhaitons simplement faire inscrire dans ce texte des solutions aux multiples problèmes

éthiques auxquels nous sommes régulièrement confrontés, sans prétendre être exhaustifs dans notre analyse.

Les paragraphes suivants sont consacrés à cinq des propositions que nous avons faites à la direction générale de la Santé (DGS) et aux parlementaires ; elles ont toutes donné lieu à des amendements, dont certains ont été votés en première lecture au Parlement, en octobre 2003.

La participation de représentants des malades aux comités de protection des personnes (CPP)

En 2001, après une longue mobilisation, le TRT-5 a obtenu l'interdiction de l'essai Arda (anomalies de la répartition des dépôts adipeux chez les patients infectés par le VIH) qui prévoyait pour les patients inclus une anesthésie générale (dont on connaît les risques vitaux) pour les besoins de la recherche, dans une étude sans bénéfice individuel direct (BID). Le CCPPRB avait accepté l'essai ; la DGS, manquant de vigilance, ne s'était pas opposée à sa mise en place et avait « perdu » le protocole. Sans l'intervention des associations, cet essai inacceptable aurait eu lieu. La participation des associations au CCPPRB aurait certainement permis d'éviter un tel dysfonctionnement et cet avis favorable incompréhensible.

Lorsque nous avons voulu défendre notre point de vue auprès du CCPPRB et de la DGS, nous avons rencontré d'importantes difficultés : le recours a été long, laborieux, nous rappelant combien il est difficile, pour les associations représentant les malades, de se faire entendre.

Cette « affaire Arda » et d'autres exemples d'impuissance face à l'opacité des CCPPRB, ainsi que la conviction qu'un projet de recherche ne peut être évalué sur le plan éthique sans l'avis des premiers concernés – les patients –, nous ont incités à demander que la participation des malades aux comités de protection des personnes (CPP) soit inscrite dans la Loi. Dans le projet de révision de Loi Huriet, les CCPPRB sont remplacés par les CPP.

Par ailleurs, la Loi sur les droits des malades du 4 mars 2002 a placé les patients au coeur du système de santé et leur a reconnu un rôle primordial d'« acteurs » au sein de ce système. La Loi sur la recherche biomédicale ne peut être en contradiction ou en retrait par rapport à la Loi du 4 mars.

Cette proposition – la participation des malades aux CPP – a été reprise par le gouvernement qui a déposé un amendement en ce sens, voté en première lecture au Parlement.

La transparence de la recherche biomédicale française

La directive européenne relative aux essais cliniques et le projet de Loi français relatif à la politique de santé publique prévoient la création d'une base de données sur les recherches biomédicales. Il s'agit là d'une initiative que nous saluons, mais à la condition, bien évidemment, que la base de données considérée soit accessible au public et comporte toutes les données nécessaires à l'information des patients !

Par ailleurs, l'autorité compétente doit fournir aux associations qui le demandent l'intégralité du protocole de recherche. En effet, dans un domaine aussi sensible que celui de la recherche biomédicale, la transparence est un principe incontournable, une condition *sine qua non* de la protection des personnes qui se prêtent aux recherches. Notre travail au sein du TRT-5 nous l'a souvent démontré.

Ces trois propositions ont été retenues par des députés ; les amendements correspondants ont été déposés et votés en première lecture.

Cependant, nous estimons également nécessaire l'exhaustivité de la base de données : toutes les recherches, sans exception, doivent y figurer ; rien ne justifie qu'un promoteur puisse s'opposer à la diffusion de l'information relative à la recherche qu'il promeut dans cette base. Notre expérience de défense des intérêts des malades nous autorise à affirmer que l'exigence de « secret industriel », brandie comme un droit inaliénable par les firmes pharmaceutiques, est relative et doit surtout être examinée au regard d'autres intérêts comme les exigences de santé publique et les droits des patients. Nous avons donc soutenu un amendement allant dans le sens d'une totale transparence, qui a été rejeté par les députés, précisément à cause du « secret industriel ».

L'intelligibilité des notices d'information destinées aux patients

Nous illustrerons notre propos par un extrait d'une notice d'information destinée aux patients susceptibles d'entrer dans un essai mené par Bristol-Myers Squibb. La notice date de janvier 2002 ; l'étude porte sur le sarcome de Kaposi (SK) :

« Le mécanisme physiopathologique du SK implique une prolifération endothéliale vasculaire et une formation rapide de nouveaux vaisseaux sanguins (la néoangiogénèse). Les métalloprotéinases (MMP) sont des enzymes favorisant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et donc l'extension des lésions tumorales. Les MMP-2 et MMP-9 sont des métalloprotéinases très impliquées dans la néoangiogénèse du SK. »

Et c'est en lisant cette information que le patient était censé prendre une décision éclairée ! ?

Le consentement éclairé des personnes incluses dans la recherche est un élément essentiel sans lequel la recherche ne peut être considérée éthique. Mais le consentement ne peut être « éclairé » que si l'information donnée aux personnes dans la notice prévue à cet effet est intelligible, c'est là une condition nécessaire mais non suffisante. Pourtant, bien souvent, les notices ne sont que du « copier-coller » des protocoles d'essais, qui semblent fréquemment eux-mêmes des traductions littérales (et donc très insatisfaisantes) d'une version anglaise originale ; les termes employés relèvent du jargon médical et ne conviennent pas aux malades – qui ne possèdent pas nécessairement de formation médicale –, comme l'illustre parfaitement l'exemple cité ci-dessus. C'est pourquoi nous avons demandé à ce que l'intelligibilité de l'information donnée dans la notice soit évaluée par le CPP, au même titre que sa pertinence et son exhaustivité. Cette proposition n'a pas été retenue en première lecture au Parlement.

La prise en charge au terme de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche

En France, 36 personnes en échec thérapeutique avancé ont été incluses dans l'essai de phase III du T-20, médicament de dernier recours, destiné aux malades du sida en échec thérapeutique, avant d'être secondairement exclues de cet essai, pour les besoins de la recherche (elles ne correspondaient pas aux stricts critères d'inclusion), et non pour des raisons médicales. Parmi les personnes exclues, celles qui avaient un besoin vital de T-20 ont finalement eu accès à ce produit après plus de 6 mois d'attente et d'angoisse, et uniquement grâce à la pression exercée par les associations sur la firme pharmaceutique. L'impossibilité d'accès au produit en cas d'exclusion de l'essai n'était pas mentionnée

dans la notice d'information. Cette situation, qui consiste à proposer au malade une alternative thérapeutique et l'espoir qui l'accompagne, pour finalement lui refuser la première et lui reprendre le second, est inacceptable. Le Conseil national du sida a d'ailleurs dénoncé ces pratiques dans un de ses récents avis².

Nous estimons que les modalités de prise en charge en cas d'exclusion de la recherche doivent être précisées dans la notice d'information au patient, dès lors qu'une telle prise en charge est nécessaire dans l'intérêt des personnes incluses, et non seulement « le cas échéant » comme le prévoit le projet de Loi, c'est-à-dire lorsqu'elle a été prévue par le promoteur. Cet amendement a été voté en première lecture au Parlement.

Toutefois, nous pensons, bien au-delà, qu'il relève de la responsabilité des promoteurs et des investigateurs de permettre l'accès au produit évalué à une personne contrainte de quitter l'essai, si cet accès est vital pour elle. Nous avons donc formulé la proposition suivante, qui n'a pas encore été déposée sous forme d'amendement au Parlement :

« Si une personne incluse dans un essai sur un produit d'investigation qui constitue le seul moyen d'améliorer son pronostic vital menacé, est exclue de l'essai faute de correspondre aux critères d'inclusion, et non pour des raisons médicales liées à sa propre santé, le promoteur lui assure l'accès au médicament dans le cadre d'un autre essai ou d'une autorisation temporaire d'utilisation. »

L'issue du lobbying que nous menons sur cette question est très incertaine, car cela fait des années que nous tentons d'améliorer le recours à l'accès compassionnel (ou précoce) en travaillant à la fois sur les plans réglementaires et éthiques. Ces efforts sont restés vains pour l'instant. Nous ne perdons pas espoir pour autant ; nous avons dûment soutenu cette proposition lors de notre lobbying auprès du Sénat.

Les études non interventionnelles doivent entrer dans le champ d'application de la Loi

En 2002, alertée par le TRT-5, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a demandé au laboratoire Abbott de modifier de façon substantielle la cohorte Kaleobs mise en place pour étudier l'observance au médicament Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir). Cette étude constituait une incitation à la

prescription pour les médecins, qui recevaient un Palm Pilot en cadeau lorsqu'ils participaient à l'étude (ce qui nécessitait, cela va sans dire, d'avoir des patients sous Kaletra[®]). Le risque de voir Kaletra[®] prescrit à une personne pour laquelle ce médicament ne correspondrait pas à une prise en charge optimale était alors réel.

Cet exemple, et d'autres « essais de marketing » auxquels nous avons été confrontés, nous mènent à penser que les études non interventionnelles doivent être soumises au même processus d'évaluation scientifique et éthique que les autres recherches. L'exception prévue dans le projet de Loi actuel n'est pas justifiée.

En effet, les études « non interventionnelles » doivent être soumises aux mêmes procédures d'évaluation scientifique que les autres projets et obéir aux mêmes règles de méthodologie, de pertinence scientifique, etc. Sans évaluation par les CPP, aucune instance n'évalue ces projets, ce qui laisse le champ libre à une recherche inutile, voire nuisible pour les malades, masquant bien souvent des intérêts commerciaux.

Par ailleurs, l'absence d'évaluation scientifique a des implications éthiques : « Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique » (Parole de Jean Bernard, ancien président du Comité consultatif national d'éthique [CCNE] des sciences de la vie et de la santé). Peut-on accepter que des patients perdent leur temps à remplir des questionnaires (d'observance ou de qualité de vie par exemple), que des médecins perdent leur temps à remplir des dossiers, que des milliers ou des millions d'euros soient dépensés, sans que cela aboutisse à un progrès de la connaissance, et donc de la prise en charge des malades ? Les recherches non pertinentes scientifiquement sont un gaspillage que nous ne pouvons cautionner.

Enfin, une évaluation éthique des projets est nécessaire, parce que le caractère « non interventionnel » de certaines recherches est sujet à caution. En effet, la mise en place de cohortes « observationnelles » par les firmes pharmaceutiques constitue bien souvent une stratégie permettant d'inciter, par des moyens détournés, les prescripteurs à utiliser de nouveaux médicaments encore peu connus, juste après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Il appartient donc aux CPP de vérifier que ces études sont effectivement « non interventionnelles » et ne provoquent pas de modification de

2. Avis suivi de recommandations du Conseil national du sida. L'accès précoce aux nouvelles molécules anti-VIH de personnes en situation de multi-échec thérapeutique. www.cns.sante.fr/htm/avis/rapports_pdf/02_11_12_ethique_recherche.pdf

la prise en charge pour les personnes en amont de leur inclusion.

Au moment du débat au Parlement, plusieurs membres du TRT-5 ont travaillé avec des assistant(e)s parlementaires. L'une d'entre eux nous a confié que les seuls députés présents dans l'hémicycle lors du débat sur la Loi relative à la politique de santé publique étaient... les médecins de formation. Cela laisse songeur.

Notre expérience contraste avec la réalité de l'hémicycle. L'histoire de l'épidémie de VIH/sida a en effet été marquée par l'appropriation du savoir médical par les malades, leur irruption dans un cercle fermé de spécialistes. Cette appropriation du savoir s'est accompagnée d'une analyse nouvelle, d'une « expertise » – le mot est lâché – autre, différente de celle produite par les spécialistes – cliniciens ou chercheurs – du domaine, d'une expertise de « patients ». Loin de se juxtaposer aux expertises existantes, l'expertise des patients vient les nourrir d'enjeux différents, les complète en leur apportant une dimension supplémentaire.

En nous attelant à la révision de la Loi Huriet, nous avons voulu montrer que l'analyse que les patients font du fonctionnement de la recherche est pertinente, enrichissante et véritablement source de progrès pour la recherche thérapeutique. Nous savons que, si nos revendications – pour la protection des personnes, pour davantage de transparence, pour le respect de l'éthique, etc. – trouvent une traduction dans la Loi, elles contribueront demain à améliorer la qualité de la recherche biomédicale, que celle-ci soit d'initiative privée ou publique.

Enfin, compte tenu des difficultés rencontrées lors de nos années d'existence, nous nous devons d'agir au moment de la révision de la Loi Huriet, d'aller jusqu'au bout, jusqu'au vote de la Loi, pour les personnes vivant avec le VIH que nous représentons, mais également pour toutes les personnes atteintes de pathologies graves se prêtant à la recherche. ■

RÉVISION DE LA LOI HURIET-SÉRUSCLAT: 3 ANS APRÈS

Le texte qui précède « Infection à VIH/sida : aspects éthiques des essais cliniques et du consentement éclairé » (pages 18 à 22) a été rédigé en 2003. Il présente une part du travail effectué par le TRT-5 à l'occasion de la révision de la Loi Huriet-Sérusclat, inscrite dans la Loi de santé publique (LSP) publiée au Journal officiel le 9 août 2004. En 2007, alors que tous les textes d'application de la Loi ne sont pas encore parus, quel constat peut-on faire des évolutions du cadre de la recherche biomédicale, en reprenant les principaux axes qui ont fondé le lobby du TRT-5 en 2003 ?

La LSP a transformé les anciens CCP-PRB (comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale) en comités de protection des personnes (CPP). Cette transformation s'accompagne d'un élargissement des missions des CPP : désormais dotés d'un pouvoir décisionnaire et non plus simplement consultatif, les CPP se voient également confier la responsabilité d'une évaluation de la « pertinence de la recherche ». Dans le même temps, leur composition est étendue à deux représentants issus d'« associations agréées, de malades et usagers du système de santé » : la revendication du TRT-5, figurant en premier dans l'article de Thérapie, est donc inscrite dans la LSP, avec la notion supplémentaire de l'agrément. L'agrément, accordé sur dossier par la commission du même nom, est en effet censé témoigner d'une activité effective dans la défense du droit des malades, et surtout d'une indépendance de l'association concernée vis-à-vis des acteurs de la recherche et du système de santé. Les textes réglementaires vont même plus loin que les revendications publiées par le TRT-5 en 2003, puisque les délibérations du CPP ne sont considérées comme valides que lorsqu'au moins un représentant des associations est présent en séance.

En 2007, la plupart des représentants associatifs sont en place dans les CPP. Désormais, l'enjeu est de leur permettre d'exercer leur mission et leurs responsabilités le mieux possible.

À cette fin, il convient :

■ de favoriser la reconnaissance du rôle des représentants d'associations au sein des CPP en mettant en œuvre l'indemnisation pour perte de revenus. Les séances de CPP sont parfois fréquentes et longues, précédées d'un temps de préparation conséquent ; ces exigences ne sont

pas compatibles avec un emploi à plein temps et dans le cadre d'une activité de bénévolat. Il faut donc permettre aux bénévoles associatifs, comme à tous les bénévoles des CPP quel que soit leur collège d'appartenance, de faire valoir cette représentation au comité comme un droit à l'indemnisation pour perte de revenus. Par ailleurs, il convient également de considérer cette mission de représentation comme une activité de plaidoyer à part entière de l'association ; activité qui soit donc prise en compte dans les demandes de financement public de l'association. L'enjeu est d'encourager l'engagement et de permettre la présence des représentants d'associations, qu'ils soient bénévoles ou salariés de leur association, sur le long terme ;

■ de favoriser l'accès aux formations : il est crucial que les représentants d'associations aient accès à une diversité de formations. La pluralité des formations proposées aux acteurs associatifs est un gage de préservation de leur indépendance aussi important que l'agrément. L'enjeu est de préserver la particularité associative, et de permettre le développement d'une expertise/perspective patients encore trop mal considérée au sein des CPP ;

■ au regard de leurs nouvelles et importantes responsabilités, les représentants issus des associations ne doivent de toute évidence pas demeurer isolés, mais apprendre à partager leurs expériences dans le respect de la confidentialité qui leur est imposée. Au-delà du partage de pratiques et de connaissances, la constitution de réseaux d'échanges, d'annuaires, l'organisation de réunions communes, etc. pourraient être des éléments favorisant une homogénéisation de certaines méthodes au sein des CPP (par exemple, à l'heure actuelle, certains CPP rechignent encore à nommer des représentants issus d'associations au titre de rapporteurs) ;

■ de réfléchir au meilleur moyen de « recruter »

ces représentants. En 2006, le recrutement des représentants s'est essentiellement fait par « cooptation ». Il n'y a pas eu d'appel public à représentation, ce qui peut conduire à des choix subjectifs de la part des Drass.

Un facteur de changement pour les CPP

Alors que les CCPPRB existent depuis des années, l'arrivée des représentants issus d'associations apparaît de toute évidence comme un facteur de changement majeur des CPP.

Même s'ils sont soumis aux mêmes obligations de confidentialité que tous les membres des CPP, les représentants issus d'associations sont en effet les seuls acteurs des CPP à se référer à un « groupe identifié », parfois directement concerné par la recherche, et à ne pas être présents à titre professionnel (ou de personnalité qualifiée) au sein du CPP. Cette position, nouvelle pour les CPP, introduit de nouvelles interrogations, notamment celle de savoir comment faire valoir l'expertise associative dans une pathologie donnée. À ce titre, il est frappant de constater que, selon l'enquête menée par les Entreprises du médicament (LEEM), seuls trois CPP en France ont recours à des experts extérieurs pour disposer d'un avis de spécialiste sur des projets de recherche. Et ces experts sont très souvent des experts cliniciens. Pour le TRT-5, en 2007 comme en 2003, l'analyse d'un protocole de recherche au sein des CPP gagnerait à s'enrichir d'une analyse par une association de la pathologie concernée.

L'intelligibilité des notices : oui en principe, non dans la pratique

Inscrite dans la LSP, la nécessaire intelligibilité des notices est loin d'être appliquée en pratique. C'est un des effets positifs que pourrait avoir l'arrivée des représentants d'associations dans les CPP : faire prendre conscience que les conditions d'une décision éclairée ne sont que rarement réunies, que la notice est trop souvent, encore, un « copier-coller » du protocole qui ne se place pas du point de vue de la personne qui se prête à la recherche.

Les rédacteurs se doivent d'écrire un document intelligible pour le patient, et cette exigence de la Loi est prioritaire sur tout souhait d'uniformisation de l'information souvent évoquée dans les essais multicentriques internationaux.

La prise en charge au terme de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche

Cette revendication du TRT-5 n'a pas été inscrite dans la LSP. En revanche, le TRT-5 a obtenu que l'information sur les conditions de prise en charge au terme de la recherche figurent dans la notice, ce qui est une avancée certaine.

En France, dans le cas de l'infection par le VIH, le système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) permet en théorie un accès aux traitements lorsqu'une personne ne peut participer à un essai clinique, mais possède une indication au traitement de l'essai. En pratique, il existe fréquemment une tension autour de l'octroi d'ATU nominatives : l'Afssaps fait en effet en sorte de privilégier l'inclusion dans les essais cliniques. Ces pressions sont parfois à l'origine de situations problématiques pour certains patients.

Le TRT-5 demande, sur cette question, que les choix faits en 2004 soient assumés : si le législateur a refusé de créer un mécanisme de prise en charge pour les exclus de la recherche qui soit à la charge du promoteur, alors l'autorité compétente doit pouvoir accorder les ATU pour les personnes concernées.

Dans les essais de phase II/III de médicaments de l'infection par le VIH, l'accès au traitement de l'essai au terme de la recherche est en revanche de moins en moins problématique, si le traitement concerné démontre un rapport bénéfices/risques positif. Les industriels ont en effet un intérêt double à prolonger les essais par des phases en ouvert : recueillir des données sur le long terme et positionner leur produit dans l'arsenal des traitements disponibles.

La transparence de la recherche biomédicale : encore tout à faire

La LSP a institué la nécessité de répertoires des recherches biomédicales nationales. Malgré cela, et malgré quelques « affaires » sur le médicament mettant en évidence un besoin majeur de transparence, il n'existe pas, aujourd'hui en France, de répertoire des recherches menées sur le sol français accessible et « convivial » pour les patients et le public¹.

La lenteur à l'application de la Loi peut être considérée comme révélatrice d'un manque de volonté de certains acteurs, qui était prévisible à la lecture des débats sur la Loi au Parlement. Il n'a pas été donné à l'Afssaps les moyens d'accomplir cette mission à ce jour.

Notes

1. L'Afssaps met en ligne (www.afssaps.sante.fr) un répertoire des recherches sur les maladies rares et les hépatites virales.

Depuis 2003, certains laboratoires pharmaceutiques ont compris qu'ils avaient tout intérêt à organiser leur propre « transparence », et ont mis en ligne des répertoires de recherche. Cela n'est évidemment pas satisfaisant. Le TRT-5 ne peut que continuer à rappeler la nécessité d'une transparence des recherches biomédicales menées en France, de la publication de leurs résultats (positifs ou négatifs), et de la mise en œuvre des moyens nécessaires au niveau des institutions. Pour un répertoire des recherches nationales, la transparence va bien évidemment de pair avec la production d'une information indépendante des promoteurs, et compréhensible par tous les citoyens.

L'inexistence de ce répertoire rend impossible l'application de la mesure, maltraitée au Parlement mais finalement « arrachée » par le TRT-5 puisqu'inscrite dans la LSP (Art. L. 1121-15) : l'accès, pour les associations qui le demandent, aux « éléments pertinents du protocole figurant sur la base de données nationales ».

Les études non interventionnelles sortent du champ de la Loi

En ce domaine, les attentes formulées par le TRT-5 en 2003 n'ont pas été reprises : en effet, les études non interventionnelles² sont sorties du champ de la LSP.

Par ailleurs, la Loi a aussi créé une nouvelle catégorie de recherches, se situant également hors du « champ Huriet » : les « recherches en soins courants »³. Le législateur a donc choisi de ne pas soumettre à la Loi les recherches comportant une possible randomisation, où « tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle », mais selon « des modalités particulières de surveillance ». Les recherches en soins courants ont cependant un champ limité, puisqu'elles ne portent jamais sur des médicaments. Elles nécessitent la saisine d'un CPP et l'obtention d'un avis favorable préalable à leur mise en œuvre. Les modalités d'information des personnes se prêtant à ces recherches doivent être portées à la connaissance du CPP.

En conclusion, parmi les revendications portées par le TRT-5 en 2003, la participation des représentants d'associations aux CPP se démarque comme un élément très positif, et potentiellement porteur d'améliorations qui, bien

qu'inscrites en principe dans la Loi, demeurent toujours nécessaires dans la pratique ; l'objectif étant in fine de toujours se rapprocher d'une recherche éthique et pertinente, réalisée avec (et non « sur ») des personnes ayant la capacité de prendre et de « tenir » une véritable décision éclairée. ■

2. Définies dans la LSP (www.legifrance.gouv.fr) comme les « recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ».

3. Dans les recherches visant à évaluer les soins courants : tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées.

LES MALADES, ACTEURS DE LA RECHERCHE

Le texte qui suit doit être replacé dans son contexte d'élaboration : celui de la participation des représentants de malades aux États généraux de la recherche, organisés en 2004, alors que des propositions de réforme de la recherche publique française menaçaient sa pérennité et son indépendance. Lors d'une mobilisation d'ampleur encouragée par le collectif « Sauvons La Recherche », la société civile avait été sollicitée pour participer à ces travaux. Le TRT-5 et le Collectif Hépatites Virales (CHV) avaient contribué à l'atelier « Les malades, acteurs de la recherche », afin d'explicitier le rôle revendiqué par les associations de malades dans le champ de la recherche biomédicale. Ce texte porte essentiellement sur la question des recherches menées chez l'être humain et soumises à des comités d'éthique.

Notre démarche s'inscrit dans une dynamique d'extension des principes de Denver¹ qui constituent un des premiers actes importants de l'activisme associatif des malades du sida.

Il convient en effet d'analyser l'expérience acquise dans le domaine de la lutte contre le sida depuis une quinzaine d'années, afin d'en tirer des enseignements qui pourraient être transposés à d'autres pathologies (expression des besoins et des droits des malades, partenariat avec les organismes de recherche, etc.). Notre initiative vise à faire en sorte que soient inscrits dans les textes qui régleront la recherche française les principes permettant aux malades d'être « acteurs de la recherche ».

Cette réflexion est menée d'une part dans la droite ligne de celle ayant abouti à la Loi sur le droit des malades du 4 mars 2002, d'autre part en parallèle avec la réflexion élaborée par les associations de malades à l'occasion de la révision de la loi Huriot-Sérusclat de 1988, inscrite dans le projet de Loi de santé publique.

► La Loi sur les droits des malades du 4 mars 2002 a placé les patients au cœur du système de santé, leur reconnaissant des droits, individuels et collectifs, et un rôle primordial d'« acteurs » au sein de ce système.

► La Loi relative à la politique de santé publique (LSP), dans sa partie consacrée à la recherche biomédicale (articles 42 à 44), va également dans ce sens : le bien-fondé de la participation des représentants de malades et/ou d'usagers du système de santé aux instances d'évaluation de la pertinence scientifique et de l'éthique des recherches (les comités de protection des personnes, CPP) a été reconnu par l'Assemblée nationale et le Sénat, au-delà des clivages politiques traditionnels.

Généralités

Pour le gouvernement, l'enjeu principal de la consultation que constituent les États généraux de la recherche est d'introduire une contractualisation de la recherche publique. Le fer de lance en sera l'évaluation des objectifs, des moyens, des résultats.

Notre atelier « Les malades, acteurs de la recherche » a donc pour but d'établir des propositions qui puissent assurer l'entrée des malades dans les structures d'évaluation et d'orientation de la recherche biomédicale qui seront mises en place et dotées d'un pouvoir décisionnel. Nous sommes attentifs aux différents modes d'implication des malades : observation, évaluation et décision.

Missions et objectifs

Les associations de malades peuvent aujourd'hui remplir trois principales missions :

- elles peuvent assurer un soutien et un relais d'information auprès des malades par le biais de leurs publications, des groupes de paroles, des permanences téléphoniques, hospitalières, etc. ;
- elles exercent également de façon permanente une vigilance éthique en effectuant un travail d'analyse des protocoles de recherche et des notices d'information destinées au patient auxquels elles peuvent avoir accès (ce qui reste actuellement dépendant du bon vouloir du promoteur de la recherche) ;
- enfin, les associations s'efforcent de faire valoir les besoins des malades, tels qu'ils s'expriment au quotidien, sur le « terrain » (prise en charge des effets indésirables, traitement des situations d'échec thérapeutique, etc.), par les différents acteurs du système de soin et de la recherche biomédicale. Il s'agit pour nous de convaincre de leur nécessaire prise en compte, et de proposer des initiatives

Note

1. Michael CALLAN, Dan TURNER, « A History of The People With AIDS Self-Empowerment Movement », *Body Positive*, Vol. X, n° 12, december 1997.

allant dans ce sens. Cela a, à maintes reprises, contribué à la définition d'axes et de sujets de recherche. Ainsi, la recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans les lipodystrophies liées au VIH est actuellement très active, car les associations ont su alerter les chercheurs sur cet inquiétant effet indésirable ; cette recherche dans le domaine du VIH est susceptible, à terme, de bénéficier à d'autres pathologies impliquant des désordres métaboliques. Les exemples de « sensibilisation » des chercheurs aux besoins des malades par les associations de malades sont nombreux (co-infections VIH-hépatites virales, implication des femmes dans les essais cliniques, etc.).

La participation des associations au travail d'évaluation des comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales (CCPPRB), qui était possible mais non mentionnée explicitement dans la Loi Huriot-Sérusclat de 1988, a été jusqu'à présent inexistante ou insignifiante (présence de représentants de la société civile peu impliqués dans les thèmes de santé). Pourtant, l'évaluation d'un projet de recherche clinique, notamment dans sa dimension éthique, ne peut être complète sans la perspective des premiers concernés : les patients.

Les comités de protection des personnes (CPP), amenés à remplacer les CCPPRB après vote de la Loi de santé publique, disposeront d'un rôle-clef, bien plus important que celui des CCPPRB puisqu'il ne sera plus consultatif, mais exécutoire. La légitimité de leurs membres, et notamment des représentants de malades et d'usagers du système de santé, doit donc être d'autant plus assurée.

De notre point de vue, il conviendrait d'ores et déjà de réfléchir à une « charte des représentants de patients » qui récapitulerait les missions importantes qui leur seraient confiées.

Il nous semble aujourd'hui particulièrement important que la réorganisation générale de la recherche française consacre aux malades la place qui leur revient, afin de répondre mieux aux besoins exprimés par la société.

Nous sommes persuadés que cette forme de contribution des malades à la recherche peut être à la source d'un dynamisme renouvelé de cette même recherche.

L'adaptation des structures de la recherche doit prévoir des organes de représentation et de défense des intérêts des patients auprès de tous les autres acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale. Rappelons en effet que les malades sont par la force des choses des acteurs primordiaux de la recherche et de la prise en charge médicale.

Elle doit aussi prévoir l'accès effectif à des formations adéquates pour permettre aux représentants des malades d'exercer pleinement leurs fonctions au sein de ces structures.

Revendications

Démocratie

Notre société a changé et il faut entendre ses aspirations. Les citoyens aspirent à une appropriation des savoirs délégués à des institutions « lointaines ». Ils ne peuvent plus être exclus de la réflexion des chercheurs sur l'avenir de la recherche scientifique en France, sous peine de nourrir un sentiment de méfiance ou de crainte par rapport au « fait scientifique et médical ».

À ce titre, il importe que les malades soient reconnus et soutenus pleinement comme des acteurs de la recherche, afin qu'ils s'expriment dans les différentes instances de consultation, d'observation, d'évaluation et les structures de décision. Ils veulent en priorité être présents au sein des instances décisionnelles.

Des dispositifs participatifs avec le monde associatif doivent donc être développés, notamment au moment des choix budgétaires et scientifiques.

Ces dispositifs impliquent le déploiement de moyens : le représentant doit pouvoir accéder à des formations et à des informations qui lui permettent de bien mesurer les enjeux des choix à effectuer ; il est possible d'imaginer des enveloppes « formation continue » donnant au représentant les moyens d'acquérir des connaissances pointues (charge à la personne d'identifier les formations les plus adaptées à son exercice, ou d'assister aux congrès les plus pertinents, afin d'élaborer son parcours de formation). Les modalités d'accès de ces représentants aux formations doivent être définies. Par exemple : le promoteur d'une recherche a l'obligation légale, dans le cadre du consentement libre et éclairé d'une personne participant à un essai thérapeutique, d'informer précisément cette personne sur l'objectif de la recherche, sa méthodologie,

sa durée, les bénéfices attendus, les contraintes, les risques prévisibles de l'essai et l'avis donné par les CPP. Cette obligation légale est mieux observée si les représentants associatifs membres des CPP peuvent fournir un avis informé sur ces recherches. Pour cela, il faut que ces représentants soient formés.

Information et transparence

La transparence de la recherche biomédicale vis-à-vis du public et des associations doit être assurée. Les associations de patients et le grand public doivent pouvoir connaître les recherches menées sur le territoire français. Des protocoles de recherches tenus secrets, des avis portant sur l'éthique des recherches cachés au public, ne peuvent entraîner que suspicion et défiance.

Une base de données des recherches biomédicales en cours ou terminées doit pouvoir être consultée facilement et comporter tous les détails nécessaires à l'information des scientifiques, des populations et des patients.

Les malades souhaitent pouvoir consulter l'information approfondie dont disposent les chercheurs : la diffusion de l'information ne saurait en effet se réduire à une simple vulgarisation à l'attention du commun des mortels, qui séparerait la communauté des savants d'un côté et le reste de la société de l'autre.

L'accès à cette information ne doit pas être « sélective » au point d'être réservée aux seules associations qui auraient sollicité un agrément : elle doit au contraire être la plus large possible pour favoriser l'information et la compréhension du plus grand nombre.

Indépendance

Une autorité compétente doit fournir, à la demande des associations, agréées ou non, l'intégralité des protocoles de recherche biomédicale.

Cette instance indépendante sera également compétente pour juger les litiges de diffusion de l'information aux associations.

Aujourd'hui, le promoteur d'une recherche clinique peut refuser la diffusion d'un protocole. Le protocole est propriété du promoteur qui, de mauvaise foi, peut mettre en avant le secret industriel pour en refuser la mise à disposition, sans avoir aucune explication à fournir. Dans le cadre de l'adaptation de la Loi Huriot-Sérusclat, les efforts des associations de malades pour assouplir cet arbitraire sont restés vains.

Des lobbies industriels sont hélas intervenus en notre défaveur, alimentant la crainte que les pouvoirs des promoteurs ne soient contrariés. Nous aurions souhaité qu'une instance capable de livrer une expertise publique transparente, non exposée aux conflits d'intérêts, juge la validité de cette argumentation. Les associations sont respectueuses des libertés des promoteurs ; mais elles estiment légitime de connaître le contenu d'une recherche qui implique des malades, ou au moins les motifs de refus d'accès aux protocoles. Tout refus non argumenté peut être compris comme la tentation de cacher certaines dispositions du protocole. En d'autres termes, il serait considéré comme une atteinte à l'éthique scientifique.

N.B. : L'obligation légale qu'a le promoteur d'informer la personne participant à une recherche ne l'oblige pas à la rendre publique. Par ailleurs les CPP sont soumis au devoir de confidentialité ; la diffusion de l'information n'est pas de leur compétence.

Visibilité

L'adaptation de la recherche doit être l'occasion d'inscrire la participation des malades aux différents stades de proposition, de décision et d'évaluation, dans le cadre de structures simples et fonctionnelles. Nous souhaitons des structures affichant des objectifs et des moyens de recherche clairs, avec des interlocuteurs aisément identifiables. Certaines prises de position publiques (« Du Nerf pour la recherche ») envisagent par exemple la suppression des groupements d'intérêt public (GIP) et donc éventuellement de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS). Il nous semble plus pertinent de montrer comment l'existence d'une agence nationale comme l'ANRS a permis le développement de collaborations fructueuses entre les malades et les chercheurs.

- ◆ L'agence assure une réelle dynamique d'animation et de financement de la recherche dans la lutte contre le VIH et les hépatites.
- ◆ Un partenariat avec les associations de malades a pu être établi et fonctionne.
- ◆ L'ANRS permet une recherche multidisciplinaire (sciences dures et humaines) ce qui est particulièrement pertinent pour toutes les pathologies sévères.
- ◆ L'ANRS coordonne les recherches pour éviter les redondances.

► L'ANRS a permis la création de réseaux de centres de recherche : un réseau en recherche fondamentale, un réseau de recherche clinique. Lorsqu'un essai est proposé à l'ANRS puis accepté, l'ensemble des centres investigateurs du réseau peut y participer. Le recrutement des patients s'en trouve facilité. L'existence des réseaux autorise l'harmonisation de l'évaluation au cours des essais. L'existence de tels réseaux pourrait intéresser la recherche internationale et privée.

Nous sommes favorables à la constitution d'agences thématiques par pathologie sur le modèle de l'ANRS. Avec ce type de structure, nous bénéficions d'un interlocuteur unique dans une même famille de pathologies ; les associations de malades peuvent ainsi espérer mettre en place un partenariat avec les chercheurs et remplir une véritable fonction décisionnelle et consultative. Face à ces agences, les associations de malades sont « naturellement » amenées à se fédérer, à l'instar du TRT-5 ou du CHV dans la lutte contre le sida et les hépatites.

À partir de cette expérience, il s'agit de réfléchir à des principes généraux qui puissent garantir cette collaboration malades-chercheurs, quels que soient les choix structurels retenus par ailleurs.

Cependant, il semble qu'il faille se méfier des organisations trop complexes qui ne permettraient pas aux malades de se faire entendre et de peser sur les décisions. Si l'expérience de l'ANRS est enrichissante pour nous, celle de l'Inserm a au contraire valeur de repoussoir par son aspect monolithique, technocratique et opaque.

Enfin, nous sommes éventuellement favorables à une décentralisation articulée autour de l'organisation de campus liés aux universités si et seulement si elle autorise notre représentation et notre expression auprès d'un interlocuteur identifié. Nous ne voulons pas une strate administrative inutile, ajoutée à celles qui existent déjà.

Financement

Nous voulons une Loi de programmation des moyens qui permette de sortir des aléas budgétaires auxquels sont soumis les laboratoires de recherche. Nous souhaitons que les moyens

soient pérennisés d'une année sur l'autre, de façon irrévocable. Une recherche d'excellence est une recherche qui se pense financièrement en terme quinquennal ou décennal, dont on ne remet pas en cause les moyens, d'un budget de l'État à l'autre. Nous ne voulons plus assister à l'assèchement traumatique des budgets de l'ANRS, obligée de sacrifier un appel d'offres VIH pour l'année 2004. La précarisation des moyens à laquelle nous avons assisté depuis quelques années est un facteur de grande fragilité qui nuit à la société et à la recherche en général, aux malades en particulier. C'est la crise financière qui alimente la crise de reconnaissance et d'identité de la recherche française.

Privatisation

Si nous sommes favorables à des partenariats public-privé, dont il s'agit de définir strictement les modalités, nous ne souhaitons pas voir sacrifier la recherche publique au profit des logiques industrielles privées. Sans même discuter des conséquences que pourrait avoir l'introduction de pratiques concurrentielles dans la recherche publique, il s'agit pour nous de s'assurer qu'elle ne soit pas précarisée dans ses moyens et ses structures. Nous savons par expérience que les logiques financières et industrielles des entreprises privées ne répondent pas nécessairement aux besoins des malades. Nous devons parfois établir des rapports de force avec les grands groupes industriels pour faire reconnaître des droits pourtant simples et primordiaux (droit à la santé, droit à l'accès aux médicaments). Nous en avons tiré des conclusions parfois négatives. Les logiques privées demeurent trop souvent secrètes et les malades se trouvent dessaisis des perspectives qui pourtant les concerneraient au premier chef. Il faut assurer à la France et à l'Europe une autonomie en matière de recherche publique.

Partenariat européen

Coordonner la recherche au niveau européen
Prenons l'exemple de la recherche vaccinale dans le domaine du VIH. Actuellement, plusieurs acteurs sont impliqués en France et en Europe : l'ANRS, l'IAVI (International Aids Vaccine Initiative), Eurovac...

► L'objectif affiché d'IAVI est de réunir un maximum de fonds pour trouver un vaccin préventif.

► Un des objectifs de l'ANRS est de faire travailler les chercheurs français sur le vaccin préventif, en d'autres termes de donner sa chance sur cette question à la recherche française (l'ANRS a bien sûr aussi pour objectif de trouver un vaccin, *in fine*).

Nous pouvons comprendre ces divergences de fonctionnement. En revanche, nous déplorons le fait que l'ANRS et l'IAVI ne communiquent pas entre elles, car la science est cumulative, car les recherches «doublons» sont une évidente perte de temps et de moyens.

À l'heure actuelle, il n'existe aucun «lieu» au niveau européen permettant de réunir les acteurs de la recherche vaccinale afin que ceux-ci coordonnent leurs actions.

Nous proposons donc la création d'instances européennes chargées de la coordination des projets de recherche au niveau européen. Ces instances seraient en nombre réduit et leurs missions seraient précisément définies (par domaine de recherche par exemple : recherche biomédicale, recherche en agronomie, etc.).

Se doter d'une recherche publique européenne

Nous sommes conscients de l'excellence de la recherche française ; nous sommes aussi conscients de ses faiblesses. Ainsi, la recherche en chimie thérapeutique est défailante en France. C'est pourquoi il est indispensable de développer une recherche publique européenne puissante qui garantira notre indépendance face aux majors américains, qui s'appuiera sur l'excellence allemande et britannique, notamment en matière de chimie thérapeutique. Elle assurera une fonction de coordination et de soutien des projets.

Les instances mises en place pourraient à cet effet gérer un véritable budget européen et, sur le modèle de la PAC (Politique agricole commune), fonder une PRC (Politique de recherche commune).

Représentation européenne des malades

Actuellement, les «forums de malades» existant au niveau européen, censés représenter les intérêts des malades auprès des autorités, nous semblent dévoyés aux intérêts privés. Ceci est directement en lien avec leurs sources de financement : aucun budget public n'étant actuellement alloué à ces «forums», ils sont

subventionnés par les grands groupes pharmaceutiques. En l'état, ils n'assurent pas une représentation correcte des malades au niveau européen.

Pour pallier cette lacune, nous proposons de transposer au niveau européen ce que nous souhaitons au niveau national.

Nous pensons qu'il est aujourd'hui nécessaire de définir un fonds européen qui permettrait à une fédération européenne de malades de voir le jour.

Cette fédération de malades ne saurait avoir une structure pyramidale, mais devrait au contraire s'organiser par pathologie : nous aurions ainsi un groupement représentant les malades des hépatites virales, un autre les malades du sida, etc.

Les membres de ces groupements ne devront pas être des «professionnels de la représentation de malades», mais seraient des spécialistes d'une pathologie, issus d'associations de malades nationales.

Ces membres seraient amenés à interagir avec les instances de coordination et de financement de la recherche européenne citées ci-dessus selon des modalités à définir (participation aux conseils d'administration ou scientifiques?).

De la même manière qu'au niveau national, il conviendrait de donner à ces représentants les moyens d'exercer pleinement leur devoir de représentation : moyens de formation, rétribution permettant de consacrer le temps suffisant à cette activité. Ces moyens devraient être inclus dans le fonds européen envisagé. ■

RENVOI DANS LEUR PAYS D'ORIGINE DES ÉTRANGERS ATTEINTS PAR LE VIH/SIDA

Ce texte, rédigé en 2005, reste d'actualité en 2007. En effet, la menace de renvoi dans leur pays d'origine des étrangers atteints par le VIH demeure, même si le pays en question ne possède pas l'infrastructure médicale adaptée. Les associations sont contraintes de maintenir un plaidoyer constant sur ce point, en particulier pour éviter le renvoi de personnes ne recevant pas de traitement, mais ayant « uniquement » besoin d'un suivi médical. En outre, depuis 2005, les connaissances médicales ont progressé dans le sens d'une mise sous traitement de plus en plus précoce des personnes atteintes par le VIH. Cette évolution plaide pour un suivi encore plus strict et rapproché.

Depuis des années, le TRT-5 est intégré aux actions coordonnées de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), ainsi qu'aux groupes de travail de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Depuis 1997, des représentants du TRT-5 participent également à l'élaboration des recommandations de prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. L'expertise du TRT-5 en matière de soins est reconnue par le ministère de la Santé et des Solidarités, comme l'atteste le rôle majeur joué par le collectif dans la réforme des Csih¹ en Corevih. Enfin, par l'organisation de réunions régulières avec la direction générale de la Santé et la Haute autorité de santé, le TRT-5 contribue à la mise en place de mesures optimisant la prise en charge des complications liées au VIH et/ou à la toxicité des traitements antirétroviraux.

C'est au titre de cette expérience que le TRT-5 souhaite aujourd'hui prendre position sur la question des reconduites à la frontière de personnes atteintes par le VIH/sida.

Depuis plusieurs mois, nous constatons, dans nos associations respectives, une augmentation massive des tentatives de reconduite à la frontière de personnes migrantes atteintes par le VIH/sida. Les arguments généraux fournis par les préfets sont :

- pour les personnes ne nécessitant pas actuellement de traitement antirétroviral : « des conséquences d'une exceptionnelle gravité ne résulteraient pas du défaut de prise en charge médicale »;
- pour les personnes nécessitant une mise rapide sous traitement antirétroviral : « les expulsions se font en fonction du pays d'origine des personnes et de l'accessibilité aux antirétroviraux ».

Nous souhaitons répondre aux questions suivantes :

- Peut-on, sans risque d'entraîner des « conséquences d'une exceptionnelle gravité », renvoyer dans leur pays d'origine des personnes infectées par le VIH ne nécessitant pas de traitement antirétroviral ?
- L'« accessibilité aux antirétroviraux » constitue-t-elle un argument suffisant pour renvoyer dans leur pays d'origine des personnes nécessitant une mise sous traitement antirétroviral ?

Peut-on, sans risque d'entraîner des « conséquences d'une exceptionnelle gravité », renvoyer dans leur pays d'origine des personnes infectées par le VIH ne nécessitant pas de traitement antirétroviral ?

Grâce aux dispositifs actuels, l'infection par le VIH peut aujourd'hui être dépistée précocement, alors que l'immunité de la personne est encore suffisamment préservée pour ne pas nécessiter une mise immédiate ou rapide sous traitement antirétroviral.

Ce dépistage précoce est une « chance », car il autorise l'instauration du traitement antirétroviral au moment considéré comme optimal, et permet la préparation du patient aux contraintes et difficultés qu'il devra affronter dans l'avenir.

À l'inverse, lorsqu'une infection par le VIH est dépistée et prise en charge tardivement (immunité dégradée, taux de CD4 inférieur à 200/mm³, charge virale supérieure à 100 000 copies/mL, infections opportunistes), le coût pour l'individu et la société augmente de façon importante. Selon les résultats d'études de cohorte, le risque de mortalité dans les 6 mois suivant une prise en charge tardive peut être multiplié par 16 par rapport à une situation de prise en charge précoce². En 2005, cette prise

Notes

1. Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine, transformés en Coordinations régionales de lutte contre le VIH (Corevih).
2. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH : recommandations du groupe d'experts*, sous la direction du Pr Jean-François Delfrayssy, Rapport 2004, Médecine-Sciences, Flammarion.

en charge tardive et ses conséquences pour la personne constituent un problème majeur de santé publique en France.

Pour ces raisons, il est absolument crucial de tout faire pour favoriser le recours au dépistage du VIH dans l'ensemble de la population. Pour les personnes dépistées séropositives, les experts cliniciens de la prise en charge des patients infectés par le VIH préconisent :

► la mise en place d'un suivi médical et biologique régulier – en pratique des mesures de charge virale et de taux de CD4 à une fréquence régulière, en fonction des paramètres immunovirologiques de la personne (au minimum tous les 3 à 6 mois) – dès le dépistage. Ces examens permettent de suivre l'évolution de l'infection (baisse des CD4, augmentation de la charge virale) et donc de savoir quand un traitement antirétroviral doit être commencé. « La décision de débiter un premier traitement antirétroviral nécessite d'être individualisée (...). Dans la plupart des situations, la mise en route d'un traitement antirétroviral s'effectue chez des patients ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à $350/\text{mm}^3$, sans urgence à ce stade, mais avant que les CD4 ne deviennent inférieurs à $200/\text{mm}^3$ (...). Chez les patients asymptomatiques et régulièrement suivis, ayant des lymphocytes $>$ ou $= 350/\text{mm}^3$, il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement antirétroviral car le bénéfice thérapeutique attendu n'est pas suffisant au regard des risques inhérents à la poursuite à long terme d'un tel traitement »^{2,3} ;

► lorsqu'un traitement antirétroviral doit être mis en place immédiatement ou rapidement, la réalisation d'un « bilan complet clinique, immunovirologique, métabolique et cardiovasculaire », visant notamment à prévenir, à court et long terme, le risque d'accidents liés à la toxicité des traitements antirétroviraux ;

► pour les femmes, une discussion sur les risques et contraintes de suivi d'une grossesse débutée avant ou après la mise sous antirétroviraux.

À l'heure actuelle, le traitement anti-VIH permet uniquement de limiter la multiplication du virus et par là même, d'empêcher une dégradation rapide du système immunitaire. L'adhésion au traitement (ou observance) constitue un facteur essentiel du succès thérapeutique et en conditionne la durabilité. Cette observance doit être quasi-parfaite (le patient doit prendre au

moins 95 % des prises) pour éviter la survenue de résistances au traitement.

Pour cette raison, les experts cliniciens de la prise en charge médicale recommandent que tous les patients atteints par le VIH bénéficient d'une préparation au traitement antirétroviral dans le cadre d'une démarche de « soutien multidisciplinaire faisant intervenir pharmaciens, infirmiers, travailleurs sociaux, psychiatres, psychologues, médecins traitants »². Plus encore, lorsque le traitement est commencé, soulignent les experts, des « consultations spécialisées d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance » doivent soutenir le patient dans sa démarche de soins.

À la question « Peut-on, sans risque d'entraîner des "conséquences d'une exceptionnelle gravité", renvoyer dans leur pays des personnes infectées par le VIH ne nécessitant pas encore de traitement antirétroviral? », le TRT-5 avance donc la réponse suivante.

Avant de renvoyer une personne dans son pays d'origine, il faut s'assurer que cette personne, dépistée séropositive mais ne nécessitant pas une mise sous traitement antirétroviral immédiate, pourra bénéficier :

► d'un suivi clinique et biologique de fréquence adaptée à ses paramètres immunovirologiques (tous les 3 à 6 mois au minimum) ;

► d'un bilan biologique et clinique complet précédant la mise sous traitement ;

► pour les femmes, d'une information sur les risques liés à une grossesse et d'un accès effectif à un traitement de prévention de la transmission de la mère à l'enfant ;

► d'une préparation à la mise sous traitement, d'une éducation thérapeutique et d'une aide à l'observance, qui lui permettront d'affronter sa maladie avec les connaissances nécessaires et avec le maximum de chances de succès.

En l'absence de suivi biologique et clinique dans le pays d'origine, il sera impossible de suivre l'évolution de l'infection par le VIH de la personne et d'instaurer le traitement au moment optimal. Les seuls indicateurs pour la mise sous traitement seront les premiers symptômes d'une infection opportuniste. Malgré l'instauration du traitement antirétroviral à ce stade, le risque de mortalité de la personne sera élevé, et pourrait être encore augmenté par l'absence de soutien à l'observance et de surveillance biologique.

3. Le délai entre la découverte de l'infection et la mise sous traitement varie d'une personne à l'autre. En 2003-2004, ce délai était court en moyenne, de l'ordre de quelques mois seulement : selon les résultats de la cohorte Nadis (6236 patients séropositifs suivis dans des CHU de France), 45 % des patients ayant découvert leur séropositivité en 2003 étaient déjà sous traitement ARV en mars 2004, soit 3 à 14 mois plus tard.

Les conséquences d'un défaut de prise en charge dû au renvoi dans le pays d'origine pourront alors être d'une « exceptionnelle gravité ».

L'«accessibilité aux antirétroviraux» constitue-t-elle un argument suffisant pour renvoyer dans leur pays d'origine des personnes nécessitant une mise sous traitement antirétroviral ?

Le 30 mai 2005, Anne Petitgirard, directrice du GIP Esther⁴ (Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau) expliquait que « l'accessibilité aux soins ne comprend pas que la disponibilité en antirétroviraux, qui n'est en tout cas pas assurée pour tous dans les pays de coopération Esther. Outre les éléments de suivi médical et biologique qui nécessitent une décentralisation en cours, il faut souligner l'absence de système de solidarité pérenne, autant de conditions indispensables pour une observance efficace, garantie d'un traitement efficace et de moins de résistances. » Trop faible quantité de traitements au regard du nombre de personnes atteintes, coût prohibitif des antirétroviraux et des examens complémentaires, voire absence de suivi médical et biologique faute d'infrastructure et de personnel qualifié... Anne Petitgirard poursuit et affirme : « Il ne nous semble donc *pas raisonnable* dans le contexte actuel, de recommander un retour dans leur pays des PVVIH (personnes vivant avec le VIH). Si une personne souhaite, en toute indépendance, retourner dans son pays, il est indispensable de l'informer et de la mettre en contact avec les sites de prise en charge. » « L'accessibilité aux antirétroviraux » (c'est-à-dire la disponibilité des antirétroviraux) n'est absolument pas synonyme d'un accès effectif aux traitements antirétroviraux – souvent rares et coûteux – et au suivi médical et biologique pour une personne donnée. Cela concerne même les pays bénéficiant de la coopération Esther.

Anne Petitgirard rappelle enfin que « près de 6 millions de personnes nécessitent un traitement antirétroviral en urgence dans le monde »; pourtant « 700 000 personnes seulement en bénéficient effectivement à ce jour ».

À la question, « l'accessibilité aux antirétroviraux constitue-t-elle un argument

suffisant pour renvoyer dans leur pays d'origine des personnes nécessitant une mise sous traitement antirétroviral ? », le TRT-5 se joint donc à Anne Petitgirard et répond par la négative.

La prise en charge de l'infection à VIH/sida est une prise en charge globale qui débute le jour de la découverte de la séropositivité et nécessite une coordination des acteurs de soins. L'absence de prise en charge médicale d'une infection par le VIH, même au stade précoce, entraîne à terme des « conséquences d'une exceptionnelle gravité » pour la personne atteinte renvoyée dans son pays d'origine sans accès réel aux soins et aux traitements. La seule notion d'« accessibilité aux antirétroviraux » ne peut servir d'alibi au renvoi dans leur pays d'origine de personnes nécessitant un traitement antirétroviral, puisqu'elle ne garantit aucunement l'accès effectif au traitement – souvent en quantités limitées et de coûts prohibitifs – et au suivi médical et biologique nécessaires à la personne. Du point de vue du TRT-5, les arguments généraux avancés par les préfets pour justifier les reconduites à la frontière de personnes séropositives et rappelés ci-dessus ne sont pas recevables. ■

4. www.esther.fr

ÉTRANGERS MALADES ET ACCÈS À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE

Ce texte, rédigé en juin 2006, fait suite au débat qui a eu lieu, lors de la journée du TRT-5 portant sur la prise en charge tardive de l'infection par le VIH (24 mars 2006), autour de la participation à la recherche des personnes sans protection sociale ou bénéficiant uniquement de l'aide médicale d'État (AME).

En France, les données épidémiologiques récentes montrent que près d'un tiers des personnes atteintes par le VIH sont diagnostiquées tardivement, alors qu'elles présentent déjà des symptômes de sida ou une immunité très dégradée.

D'après les données issues de la base française hospitalière (FHDH, French Hospital Database on HIV)¹, une telle prise en charge tardive est associée à un risque augmenté de mortalité et de morbidité ; ce risque est multiplié par 13,9 dans les 6 premiers mois de la prise en charge et demeure significativement élevé durant 4 ans. Parmi les personnes ayant un recours tardif aux soins, les personnes migrantes sont sur-représentées (risque multiplié par 1,5 pour les femmes, par 1,9 pour les hommes).

Par ailleurs, l'enquête Retard² a permis de pointer que la précarité (revenus inférieurs au seuil de pauvreté, absence de travail, etc.) est fréquemment associée au recours tardif aux soins, en particulier chez les personnes nées en Afrique subsaharienne.

Ces constats motivent :

- ▶ le renforcement des efforts en faveur du dépistage, et de l'accès aux soins notamment pour les populations migrantes et précarisées ;
- ▶ la mise en place d'un accompagnement et d'un suivi spécifique pour les personnes prises en charge tardivement ;
- ▶ la conduite de recherches importantes sur des stratégies thérapeutiques permettant de réduire l'ampleur et la durée du sur-risque lié à une prise en charge tardive. Promus par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) en 2005-2006, les essais BKVIR et APOLLO posent ainsi des questions pertinentes pour l'amélioration du traitement proposé aux personnes arrivant tardivement aux soins, avec une maladie avancée et des co-morbidités.

La mise en place des essais BKVIR et APOLLO a été l'occasion de poser la question de l'accès à la recherche des personnes migrantes.

Actuellement, la Loi impose que les personnes participant à des recherches cliniques soient affiliées ou bénéficiaires d'un régime de Sécurité sociale (ce qui inclut la couverture maladie universelle ou CMU). Ainsi, les personnes sans protection sociale, ainsi que les personnes bénéficiant de l'aide médicale d'État (AME), sont donc, de droit, exclues de toute recherche menée en France.

Or, concrètement, ces mêmes personnes constituent précisément une proportion non négligeable des personnes en situation de recours tardif aux soins ; elles sont donc, en d'autres termes, des « cibles privilégiées » des essais BKVIR et APOLLO. Dès lors, nous sommes face à ce qui semble être une véritable quadrature du cercle : comment répondre aux questions scientifiques posées par la prise en charge tardive si la recherche sur les personnes concernées est interdite ?

Cette interrogation a été débattue à l'occasion de la journée de réflexion 2006 organisée par le TRT-5³. Plusieurs pistes ont été évoquées, et le TRT-5 en a tiré les conclusions suivantes.

- ▶ Il n'est pas souhaitable d'exclure une population de la recherche pour des motifs sans rapport avec une vulnérabilité particulière – et identifiée par la Loi – des personnes (personnes ne pouvant exprimer leur consentement, personnes privées de liberté, etc.). Dans le cas précis des personnes migrantes, il existe même une pertinence scientifique supplémentaire à leur inclusion dans la recherche. En effet, il est observé une variabilité inter individuelle face aux traitements et face à la maladie, variabilité où peuvent entrer en jeu des caractéristiques liées à l'origine géographique de la personne. Dans le cas de l'infection par le VIH, le virus lui-même peut posséder une diversité et des caractéristiques liées à la région d'origine de la contamination, exposant éventuellement la personne à une moins bonne réponse au traitement. Enfin, l'exclusion de ces personnes de la recherche constitue une inégalité face aux soins pour les personnes concernées : si les recherches ne peuvent être menées dans une

Notes

1. *Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France*, Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, Costagliola D and ANRS CO04 French Hospital Database on HIV Clinical Epidemiological Group, *Antivir Ther.* 2007;12(1): 89-96.

2. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* n° 31 (25 juillet 2006), sur www.invs.sante.fr

3. « Prise en charge tardive de l'infection par le VIH », *Journée de réflexion du 24 mars 2006*, compte-rendu en ligne sur www.trt-5.org

population représentative, les solutions optimales ne peuvent être déterminées pour cette même population.

► Il n'est pas souhaitable de créer une dérogation particulière pour permettre à des personnes sans protection sociale ou bénéficiaires de l'AME de participer à la recherche. La Loi française pose le principe du consentement libre et éclairé pour la participation à un essai. Dès lors, associer l'inclusion dans un essai à une modification du système de protection sociale dont bénéficie la personne fausse le consentement. L'octroi de dérogations pourrait créer une incitation à participer à un essai clinique. Pour le TRT-5, il faut préserver le principe selon lequel chacun peut choisir, librement et sans contrainte, de se prêter à la recherche clinique.

► En définitive, il apparaît que de nombreuses personnes malades, sans protection sociale ou n'ayant que l'AME, devraient bénéficier de la CMU et de sa complémentaire (CMU-C). En effet, les personnes atteintes par le VIH dont le pays d'origine n'offre pas de prise en charge pour la maladie ont, en France, légalement le droit au séjour pour soins. À ce titre, ces personnes ne doivent pas être considérées comme étant en situation irrégulière, et peuvent donc bénéficier de la CMU dès qu'elles vivent en France depuis plus de 3 mois. Il n'est pas normal que des personnes atteintes d'une maladie aussi grave se voient refuser la CMU. Il n'est pas normal qu'elles se voient imposer des complications et des retards administratifs à n'en plus finir ; retards et complications qui les cantonnent dans des situations d'absence de protection sociale ou d'accès aux soins via l'AME.

La stricte application de la Loi par les préfetures doit permettre la délivrance immédiate à une personne malade, originaire d'un pays où les soins ne lui sont pas accessibles, d'un récépissé de demande de titre de séjour. Si la demande de titre de séjour est relative à la convention de Genève via l'Ofpra (Office français de protection des réfugiés et apatrides), ce récépissé permet ensuite à la personne d'engager une demande de CMU en admission immédiate.

Si la demande de titre de séjour relève d'une autre situation (dont les demandes pour raisons médicales), alors l'ouverture des droits à la CMU reste différée au 3^e mois. Dès l'obtention de la CMU, la question de l'accès à la recherche pour cette personne est résolue.

Il n'est pas inutile de rappeler que les nombreux textes internationaux signés par la France au sein des Nations-Unies depuis la charte fondatrice de 1948 font universellement référence à la nécessité de faire accéder les populations, et pas seulement les citoyens des pays signataires, aux meilleurs standards de soins disponibles.

En somme, les intérêts de la recherche clinique française convergent avec les intérêts des personnes malades, pour l'amélioration de la santé publique, et donc au bénéfice de l'ensemble de la population.

La solution au problème ici posé à la recherche clinique repose sur le respect et l'application du droit par les préfetures.

Clairement, un non respect du droit en la matière pénalise médicalement les personnes malades. Mais il fait également stagner la recherche en excluant les populations cibles des essais ayant pour objectif l'amélioration de la prise en charge tardive. ■

LES SPÉCIFICITÉS DES FEMMES DANS LA RECHERCHE

Ce texte, rédigé en 2007 par le groupe femmes du TRT-5¹, plaide pour une meilleure prise en compte des besoins des femmes dans la recherche, que celle-ci soit fondamentale, qu'elle porte sur les traitements ou sur les outils de prévention de la transmission du VIH.

Aujourd'hui, près de 40 millions de personnes vivent avec le VIH/sida, parmi lesquelles plus de 17 millions de femmes. Sur les deux dernières années, le nombre de nouvelles contaminations chez les femmes a augmenté dans toutes les régions du globe et les femmes séropositives représentent plus de 50 % des nouvelles contaminations. Les femmes présentent une triple vulnérabilité par rapport à l'infection à VIH : physiologique, socio-économique et légalement institutionnalisée. Physiologiquement, elles sont largement plus susceptibles d'être contaminées lors des rapports insertifs (vaginaux et anaux), le risque étant augmenté de 2 à 9 selon le type de rapport.

Elles sont souvent dans des situations de domination sexuelle où le préservatif ne peut pas être négocié avec le partenaire, sans pour autant disposer d'outils de prévention spécifiques et adaptés à leurs besoins (faible accès et coût du préservatif féminin, développement lointain des microbicides). Elles sont aussi fréquemment soumises à la domination familiale, ce qui réduit la maîtrise qu'elles peuvent avoir sur leur propre vie. De plus, le plus faible niveau éducatif de beaucoup de filles et de femmes dans le monde ne leur permet pas l'accès aux connaissances et l'évaluation des risques encourus².

Enfin, les droits des femmes sont très restreints dans de nombreux pays qui ne leur offrent que peu de recours, lorsqu'elles sont confrontées à des violences (sexuelle, conjugale, familiale ou sociale).

Ces facteurs convergents expliquent cette dure réalité épidémiologique. Pourtant, les femmes sont encore très largement sous-représentées dans la plupart des essais thérapeutiques puisqu'elles ne constituent, dans le meilleur des cas, qu'une proportion d'environ 20 % des participants³. Les études en sciences sociales incluent encore, elles aussi, un nombre insuffisant de femmes⁴.

Préambule

Avant de développer notre prise de position, nous souhaiterions d'abord soulever les « faux problèmes éthiques » qui constituent souvent un obstacle à la prise en compte des femmes dans la recherche en général en citant les représentations qui freinent l'inclusion des femmes sous prétexte de respecter des principes éthiques.

Représentation n°1 : « Inclure des femmes dans la recherche sachant que toute femme, de l'adolescence à la ménopause, est potentiellement enceinte, n'est pas recommandé, car l'exposer aux médicaments pourrait causer du tort au fœtus ». Ce genre de recommandation, mise en place dans les années 1970, visait à l'origine uniquement les essais de phase I, mais a abouti à une pratique plus large de faible inclusion des femmes dans la recherche sur les médicaments. Comment savoir alors si les doses et les molécules testées majoritairement sur des hommes sont bien tolérées par les femmes ? Comment savoir si le choix des médicaments est adapté aux femmes si l'efficacité et l'innocuité de ces derniers sont testées sur elles en nombre insuffisant pour recueillir des données significatives ? Une meilleure inclusion des femmes leur permettrait de bénéficier au mieux des fruits de la recherche, au lieu de se voir prescrire *in fine* des médicaments qui n'ont pas été testés correctement chez elles.

Représentation n°2 : « Les nombreuses études portant sur la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) sont suffisantes pour générer des résultats propres aux femmes ». On ne peut pas réduire les femmes à leur fonction de génitrices. Les études en PTME se sont largement concentrées sur la santé du fœtus, parfois au détriment de la mère. Ce qui a pu aboutir à des procédés délétères pour les femmes enceintes tels que les traitements en monothérapie

Notes

1. Groupe « ad hoc » du TRT-5, comprenant des représentants du TRT-5, de ses associations membres, et d'associations partenaires.

2. *Socio-economic inequalities and HIV/AIDS epidemic : evidence from sub-Saharan Africa*. Chrystelle Tsafack Temah, AIDS IMPACT, Marseille, 1-4 juillet 2007.

3. 29 % dans l'essai Pfizer du maraviroc chez les naïfs, 20 % dans l'essai raltégravir (MSD) chez les naïfs, 13 % dans l'essai DUET 1 (Tibotec), 6 à 8 % dans l'essai DUET 2 (Tibotec), 8 % dans l'essai vicriviroc (Schering), 21 % dans l'essai de phase III Titan (TMC114, Tibotec) chez les malades prétraités.

4. 29 % dans l'étude VESPA.

par la névirapine, qui les expose à un risque important de résistances. De plus, si des résultats rapides et fiables ont été obtenus en PTME, ils ont été très inégalement mis en œuvre. La mise en place de certaines recommandations, parfois contradictoires, comme l'utilisation de produits de remplacement du lait maternel, ont été à l'origine, dans les pays du sud notamment, de nombreuses controverses, mettant souvent les femmes dans des situations particulièrement difficiles en termes d'acceptabilité et de faisabilité. Alors que si elles avaient accès à la trithérapie, le problème ne se poserait pas de façon aussi aiguë puisque aussi bien elles que leur enfant seraient protégés⁵.

Représentation n°3 : « Il n'y a pas de différences significatives entre la façon d'aborder les hommes et les femmes dans la recherche, mise à part la prise en compte des problèmes gynécologiques ». Conclure cette question a priori n'est pas recevable car ce n'est pas scientifiquement validé. Nous militons pour une meilleure prise en compte des différences physiologiques entre les hommes et les femmes, mais pas seulement.

Ces différences biologiques ne doivent pas faire oublier les différences sur le plan social, économique et juridique qui, cumulées, génèrent une plus grande vulnérabilité face au VIH/sida. À la notion de sexe (biologique) s'ajoute la notion de genre, qui est une construction sociale, culturelle et définit les rôles propres à chaque sexe. Une approche « genrée » permet donc de prendre en compte ces spécificités, de lutter contre les vulnérabilités propres à chaque sexe et de répondre spécifiquement aux besoins des hommes et des femmes. Si nous tenons à gagner la bataille contre le VIH/sida, nous devons reconnaître que les rapports sociaux entre les sexes constituent un déterminant social de santé essentiel⁶.

Pour une meilleure prise en compte des femmes dans la recherche fondamentale VIH

On sait que le fonctionnement du tissu adipeux est différent entre les hommes et les femmes, mais les chercheurs orientent rarement leurs travaux sur cet aspect des choses. Paradoxalement, beaucoup de recherches sur les adipocytes sont menées sur des cellules provenant de femmes, mais les résultats ne sont jamais comparés selon le sexe.

Dès la recherche fondamentale, les spécificités féminines devraient être prises en compte. De même, alors que la ménopause induit une modification de la répartition des graisses, la redistribution des graisses observée dans la lipodystrophie peut entraîner des troubles hormonaux via l'insulinorésistance et peut-être déclencher des ménopauses précoces⁷.

Il en est de même dans les domaines de la génomique, du système immunitaire (rapport CD4/charge virale pour lesquels des différences hommes/femmes ont été notées depuis longtemps sans considération particulière lors des essais cliniques).

Pour une meilleure prise en compte des femmes dans la recherche clinique VIH

En France, il existe très peu de données médicales sexuées, preuve que la différence entre les sexes n'a toujours pas été intégrée en matière de recherche. Toutes les étapes et toutes les phases de la recherche doivent être attentives à une approche sexuée, notamment les études en physiopathologie, les études sur les effets indésirables et les complications liées au VIH.

Prise en compte des spécificités féminines dans les études de physiopathologie

Nous soulignons l'urgente nécessité d'inclure dans les essais de pharmacocinétique un pourcentage suffisant de femmes pour obtenir des données valides permettant d'établir la concentration minimale (efficacité) et la concentration maximale (toxicité) des médicaments testés. De plus, des études de pharmacodynamie devraient être conduites pour établir une éventuelle différence de cibles entre les hommes et les femmes.

Une recherche de dose portant sur la toxicité et l'efficacité des molécules, qui ne repose que sur des résultats obtenus chez des hommes, ignore de ce fait les différences en termes de poids et de masse corporelle entre les sexes. Or il est particulièrement important, en termes de doses, d'établir un index thérapeutique pour les femmes (rapport seuil toxique/seuil efficace).

Cette évolution de la recherche ne pourra se faire sans ajouter dans les protocoles des questions spécifiques au sexe pour renseigner sur les particularités de l'infection chez les femmes. Il est encore trop peu fréquent de présenter des données ventilées selon le sexe et de les analyser en profondeur.

5. *AMATA study : effectiveness of antiretroviral therapy in breastfeeding mothers to prevent post-natal vertical transmission in Rwanda.* Arendt V et al. IAS 2007, Sydney.

6. *L'inclusion des femmes dans les essais cliniques : se pose-t-on les bonnes questions ?* Abby Lippman, Action pour la protection de la santé des femmes, mars 2006.

7. Jacqueline Capeau, communication personnelle.

Prise en compte des spécificités féminines dans les études sur les effets indésirables et les complications liées au VIH

Nous souhaitons tout d'abord mettre l'accent sur la recherche visant à évaluer les effets des médicaments sur la physiologie féminine. Il s'agit surtout de savoir si le VIH et/ou les traitements interfèrent ou influencent les cycles hormonaux (hormones sexuelles naturelles ou contraceptives) et, le cas échéant, la nature de ces interactions. Pour cela il est nécessaire d'étudier les troubles métaboliques (tout particulièrement lors de l'utilisation de médicaments comme les antiprotéases) et donc de généraliser l'utilisation de bilans hormonaux adaptés.

Les besoins des femmes séropositives qui remontent du terrain soulignent aussi la nécessité de déterminer s'il existe des spécificités féminines sur des effets indésirables déjà répertoriés chez les hommes. Il est important de préciser que, bien que ressentis par les deux sexes, ces effets ne sont pas forcément superposables d'un sexe à l'autre. Nous pensons tout particulièrement aux troubles de la répartition des graisses (transformation du corps gynoïde/androïde, hypertrophie mammaire, accumulation de graisse intraviscérale au niveau de l'abdomen) et aux risques cardiovasculaires apparaissant chez des femmes jeunes (malgré une protection naturelle jusqu'à la ménopause).

Il est déjà établi que l'hypersensibilité à la virémie par exemple est plus fréquente chez les femmes, et cela peut être vrai pour des médicaments en développement. De même, les femmes pourraient être plus sensibles à l'acidose lactique, une complication très grave des antirétroviraux.

Par ailleurs, les complications liées au VIH telles que l'ostéoporose méritent d'être analysées spécifiquement chez les femmes. Plus généralement, les phénomènes de vieillissement précoce qui semblent être constatés chez les personnes séropositives peuvent avoir des conséquences spécifiques sur les cycles hormonaux, la fertilité et l'âge de la ménopause. Ces conséquences restent à établir.

Nécessité d'intensifier la recherche en gynécologie

Nous rappelons la nécessité d'études approfondies sur les infections sexuellement transmissibles comme l'herpès et l'infection par HPV, facteurs aggravant du VIH pouvant provoquer

chez les femmes des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et du canal anal. En effet, certaines infections génitales sont plus fréquentes, plus récidivantes et plus compliquées à soigner chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives.

Pour une meilleure prise en compte des femmes dans la recherche en sciences sociales

Intégrer une approche genrée dans les études sur les déterminants de l'observance et de la qualité de vie

L'observance est la capacité d'un(e) patient(e) à respecter le traitement qui lui a été prescrit. Ce comportement est le principal facteur qui explique le succès thérapeutique des multithérapies.

Les perceptions par la personne de l'intérêt du traitement, de son efficacité et de ses effets indésirables ont un effet majeur sur l'observance et doivent être prises en compte par les soignants. Ainsi, la cohorte Aproco-Copilote a mis en évidence les effets négatifs sur l'observance des symptômes perçus par le ou la patient(e) et considérés par lui ou elle comme imputables au traitement (que ces symptômes correspondent ou non à des effets indésirables objectivés par le médecin)⁸.

Selon des analyses effectuées sur un échantillon de 706 patients, il apparaît que, ajustée sur les caractéristiques sociodémographiques et psychosociales, la qualité de vie des femmes est davantage affectée par les lipodystrophies, alors que pour les hommes, il s'agit avant tout des lipoatrophies⁹. Cela montre bien qu'il existe des différences en termes d'impact du ressenti des effets indésirables des traitements entre les sexes. Il importe donc d'étendre ces recherches aux autres effets indésirables.

Les facteurs qui influencent l'observance sont cognitifs, psychologiques, comportementaux et sociaux. La prise d'un traitement n'est pas uniquement fonction de logiques individuelles, mais aussi de logiques collectives. C'est dans cette dimension que se pose la question du genre. Est-ce que ce facteur joue sur les déterminants de l'observance? Et dans quelle mesure? Pour répondre à cette question une approche genrée est particulièrement pertinente. En effet, les raisons d'une moins bonne observance chez les femmes pourraient être

8. De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales. L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution, Morin M. ANRS éd. 2001. Paris.

9. Qualité de vie et syndrome lipodystrophique chez les patients infectés par le VIH 2006, Preau, M.; Bouhnik, A. D.; Spire, B.; Lepout, C.; Saves, M.; Picard, O.; Reynes, J.; Salmon, D.; Dellamonica, P.; Raffi, F.; Morin, M. L'Encéphale, 32, 5, 713-719.

liées aux situations de précarité, d'ignorance et de vulnérabilité auxquelles elles sont plus fréquemment confrontées. Il serait donc nécessaire de mesurer l'impact des conditions socio-économiques et du mode de vie des femmes sur leur capacité à agir pour leur santé.

Mettre en place des études sur les moyens opérationnels qui favorisent l'inclusion des femmes dans la recherche et sur les freins qui l'empêchent

En France, les pouvoirs publics n'ont pas élaboré de recommandations pour inclure les femmes dans la recherche. Par contre, certains pays comme les États-Unis ont adopté une législation (*Revitalization Act, 1993*) qui oblige les responsables des projets de recherche à recruter des femmes pour tous les essais cliniques, toutes pathologies confondues. Malgré ces mesures, des études arrivent à la conclusion que les femmes continuent à être sous-représentées⁶. Cela mériterait une étude plus approfondie en sciences sociales pour identifier les freins qui font que la situation perdure.

Si nous ne connaissons pas les raisons qui expliquent la sous-représentation, il sera impossible d'y remédier. En définitive, pour juger de la nature de la sous-représentation, il faut intégrer une analyse comparative entre les sexes⁶.

De plus, il serait non seulement intéressant d'étudier les freins à l'inclusion des femmes au niveau des acteurs intervenant dans la recherche (chercheurs, médecins, cliniciens, pouvoirs publics) mais aussi s'il existe des freins particuliers à la participation à la recherche au niveau des femmes elles-mêmes (en analysant par exemple le nombre de refus de participation et les causes de ces refus). Nous pourrions, par exemple, étudier si elles sont elles-mêmes victimes des représentations que nous avons citées dans le préambule et se soumettent au schéma établi¹⁰. Pour finir, la levée de ces freins ne peut être menée sans envisager de prendre en compte et d'analyser l'impact des lois éthiques et du cadre législatif des essais. Les avancées obtenues dans le domaine du VIH pourront aussi être utiles à d'autres pathologies.

Déficit d'études d'intervention qui s'intéressent aux moyens de changer la situation spécifique des femmes

À l'échelle mondiale, les inégalités entre les hommes et les femmes en matière d'accès à

l'éducation, aux droits et à l'autonomie sont des facteurs qui augmentent la vulnérabilité des femmes au VIH/sida. Nous savons, par exemple, qu'il existe une corrélation entre le faible taux d'éducation et la prévalence du VIH².

Les stratégies d'émancipation (*empowerment*) sont particulièrement utiles puisqu'elles répondent aux besoins des femmes. En effet, elles leur permettent de jouer un rôle déterminant dans les actions et décisions les concernant, d'acquiescer un droit à la parole et à la reconnaissance sociale. Elles se mettent ainsi en capacité de jouer un rôle moteur dans une dynamique de transformation sociale pour un environnement plus favorable à leur santé. Les associations de lutte contre le sida sont depuis longtemps des lieux d'exploration et de mise en place de telles stratégies dans des actions comme le soutien entre les pairs, les groupes de parole, les ateliers d'éducation à la sexualité, à la prévention et aux traitements, etc. Il serait particulièrement intéressant que les sciences sociales s'intéressent à ce type d'actions et apportent le cadre nécessaire à leur analyse et à leur évaluation scientifique.

Dans le champ de la prévention, les femmes n'ont pas seulement besoin d'information et d'explication, elles ont aussi besoin d'être en capacité de se protéger et donc de négocier l'utilisation du préservatif. Les stratégies d'*empowerment* sont particulièrement utiles pour rendre cela possible.

Besoin d'études en sciences sociales concernant l'impact, sur les inégalités existantes, du développement de nouveaux outils de prévention

En matière de prévention, nous tenons à signaler la difficulté pour les femmes d'avoir accès à des outils de prévention adaptés à leurs besoins et dont elles puissent avoir la maîtrise : le préservatif féminin et les microbicides. En effet, le préservatif féminin reste inaccessible pour la majeure partie des femmes dans le monde en raison de son coût élevé et de sa diffusion trop limitée.

Les résultats des derniers essais sur les microbicides sont très préoccupants en termes de contaminations et présagent des difficultés pour obtenir un produit efficace sur le court et moyen terme (ce qui ne remet en cause ni leur intérêt, ni la nécessité d'appuyer cet effort de recherche sur les nouvelles molécules). Les nouveaux

10. *La domination masculine*, Pierre Bourdieu, 1998.

outils de prévention développés actuellement et dont les résultats sont encourageants sont majoritairement des outils en direction des hommes. Ces stratégies, comme la circoncision, sont susceptibles d'avoir un impact direct sur la négociation du seul outil de prévention actuellement disponible de manière étendue : le préservatif masculin. Il est donc primordial d'évaluer l'impact de ces nouvelles stratégies sur les femmes, déjà particulièrement vulnérables au VIH en raison de la difficulté, dans un contexte d'inégalités entre les sexes, de négocier leur prévention.

Les femmes doivent, dans ce cas, être incluses dans les essais mais aussi être informées de façon spécifique, et impliquées en amont dans les processus de décision.

Comment savoir si un traitement ou un outil de prévention convient à une population éventuelle, si celle-ci n'a pas participé à sa mise au point ? Nous prenons position pour l'inclusion des femmes dans la recherche, seul moyen de répondre à cette question de manière scientifique. Mais d'autres principes guident notre réflexion comme celui de justice, car c'est aussi un moyen de faire profiter l'ensemble de la population des fruits de la recherche et d'en répartir les risques.

Si la recherche se doit d'atténuer les inégalités en matière de prise en compte des différences physiologiques entre les hommes et les femmes, elle doit aussi participer à un effort général de lutte contre les inégalités sociales et sociétales, car c'est là que les disparités sont les plus criantes, particulièrement dans les pays où les droits humains et l'égalité entre les sexes ne sont pas respectés. Les femmes doivent être directement interrogées sur leurs besoins, car c'est en partant des besoins exprimés par les personnes concernées que la recherche pourra mettre en place les études les plus adaptées. La recherche en prévention ainsi que l'accès aux soins doivent se concentrer tout particulièrement sur les femmes du sud en les incluant à tous les niveaux, aussi bien en tant que participantes aux essais, actrices dans leurs mises en place et leurs évaluations, et intervenantes dans les décisions en amont. ■

LES ENJEUX DE L'INDÉPENDANCE ET DE LA CONFIANCE

Le TRT-5 fait en sorte d'organiser son financement de manière à poursuivre en toute indépendance ses actions de lobby et de plaidoyer. Détails et explications.

Les associations et collectifs d'associations de patients ont pour mission de porter la parole et l'expression des besoins de malades et usagers du système de santé, ainsi que de défendre leurs droits et intérêts auprès des autres acteurs, publics ou privés, de la santé. À ce titre, elles doivent faire preuve d'indépendance vis-à-vis de ces acteurs et des pouvoirs en place. Cette indépendance est essentielle à la crédibilité et à la légitimité de leurs actions et revendications. L'indépendance est un des éléments qui déterminent l'éthique d'une structure associative et de ses positionnements. Elle est le gage de la confiance des malades et, plus généralement de la société, dans leur action.

Le financement des associations et collectifs par l'industrie pharmaceutique est source de nombreux débats depuis toujours. Récemment, sous la tension du lobbying exercé par l'industrie pharmaceutique pour accéder, en Europe, à la mise en œuvre d'une publicité directe au patient sur les médicaments de prescription, on a pu lire plusieurs prises de position dénonçant les associations « faux-nez » de l'industrie ou simplement « entretenues » par elle ; ces prises de position appelaient à la transparence des financements accordés par les laboratoires pharmaceutiques.

L'industrie pharmaceutique a des intérêts évi- dents à « contrôler » et « séduire » les acteurs associatifs. Les acteurs associatifs quant à eux, ne disposant pas de revenus issus de leur activité, sont contraints de rechercher constamment des soutiens financiers. Ceux-ci peuvent émaner des pouvoirs publics ou d'institutions publiques, de fondations privées ou de donations, et aussi, bien évidemment, de l'industrie pharmaceutique.

Atteignant un montant global d'environ 170 000 euros par an, le budget du TRT-5 émane depuis plusieurs années :

■ des cotisations de ses associations (les sept

associations membres du TRT-5 et la contribu- tion de Nova Dona, invité permanent) ;

■ de Sidaction ;

■ des pouvoirs publics et des agences publiques ;

■ de l'industrie pharmaceutique.

Les proportions respectives des contributions de ces différents acteurs varient d'une année sur l'autre. Ces dernières années, la proportion des fonds apportés par l'industrie pharmaceu- tique montre une tendance à l'augmentation ; elle a notamment atteint 45,5 % du total en 2006 (77 400 euros). D'aucuns pourraient ainsi estimer que le TRT-5 dépend de l'indus- trie pharmaceutique et ne peut donc librement prendre position sur ce qui constitue pourtant son domaine de compétence. Nous souhaitons démontrer que ce n'est pas le cas.

Ainsi, les 45 % du budget du TRT-5 issus de l'industrie pharmaceutique reposent sur 16 labo- ratoires différents. La contribution moyenne de chaque laboratoire au TRT-5 se monte à 4837 euros en 2006, avec une fourchette variant de 1500 à 10 000 euros. Si demain, un laboratoire décidait de priver le TRT-5 de sa subvention en guise de « réprimande », le préjudice pour le groupe ne serait évidemment pas négligeable, mais il ne mettrait pas en danger l'existence du TRT-5.

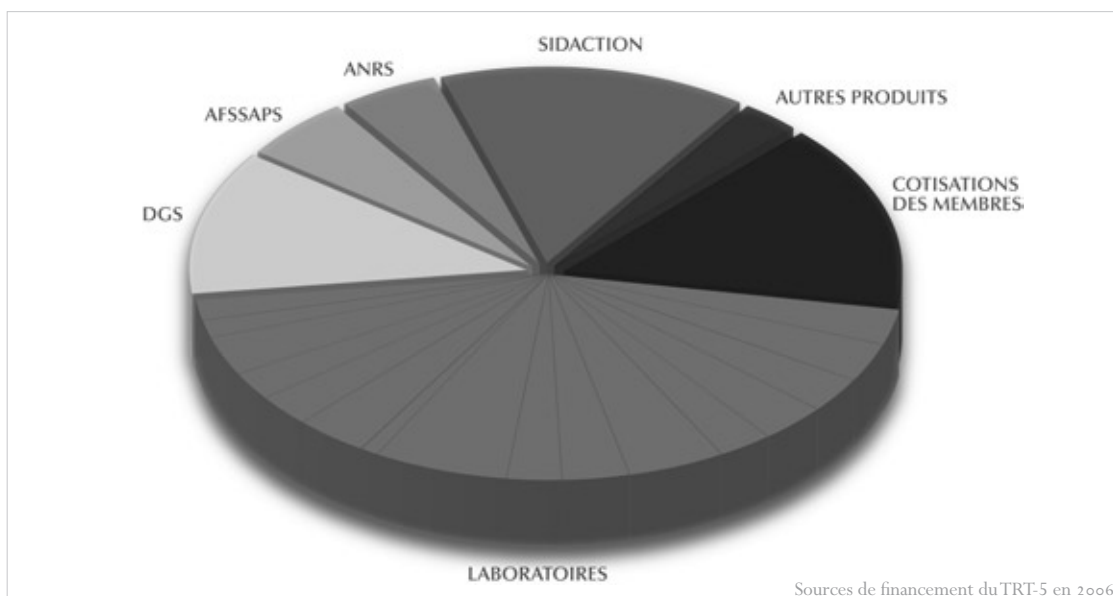
Durant les années écoulées, le TRT-5 s'est notamment opposé :

■ à Roche sur l'accès précoce à l'enfuvirtide (Fuzeon[®]), sur la mise à disposition d'une méthode d'administration alternative aux « aiguilles classiques » du Fuzeon[®] (Biojector 2000[®]), ou encore sur la contamination du Viracept[®] (nelfinavir) par l'éthyl mésylate ;

■ à Boehringer Ingelheim sur l'accès précoce au tipranavir (Aptivus[®]),

■ à Bristol-Myers Squibb au sujet des effets indésirables de ses traitements (Zerit[®], Sustiva[®]),

■ à Pfizer, Schering-Plough et GlaxoSmithKline dans l'affaire des anti-CCR5,



► à Abbott sur le développement d'un Norvir[®] thermostable (dit « formule sèche »), sur les restrictions d'accès au Kaletra[®] en Thaïlande et la plainte contre Act Up-Paris...

Le groupe maintient une vigilance permanente vis-à-vis des choix et des stratégies des laboratoires impliqués dans le VIH et les coinfections. À chaque fois qu'il le juge nécessaire, le TRT-5 exprime des positionnements publics pour dénoncer des attitudes inacceptables.

Les acteurs associatifs sont un des rares contre-pouvoirs face à l'industrie pharmaceutique : ni les agences réglementaires, ni le corps médical ne peuvent tenir un discours aussi radical que les associations face à l'industrie pharmaceutique. Seuls les acteurs associatifs peuvent avoir la légitimité de défendre la parole et l'intérêt des personnes atteintes, sans autre considération.

Aux débats portant sur le financement des associations par l'industrie pharmaceutique, le TRT-5 souhaite donc apporter les éléments suivants :

- la préservation d'une parole indépendante est consubstantielle à l'action associative ;
- cette indépendance peut être préservée, même pour les structures recevant des fonds de l'industrie pharmaceutique ;
- un des moyens d'y parvenir est de multiplier les sources de financement de manière à ce que l'apport de chaque financeur au budget de l'association soit réduit, facilement comblé par une réduction des dépenses ou l'augmentation d'un

autre poste de subvention. La multiplication des sources requiert une attention permanente à la diversification maximale des demandes ;

► le fait de recevoir des financements de l'industrie pharmaceutique permet également de limiter la dépendance vis-à-vis des structures publiques ou des autres acteurs privés. Une telle indépendance est aussi importante à préserver ;

► le TRT-5 fonde son éthique des aspects financiers sur deux axes : la diversité des financeurs, et la transparence, donnée *sine qua non* pour attester de la crédibilité et de l'honnêteté d'une démarche associative ;

► le TRT-5 se joint donc aux appels à la transparence financière pour tous les acteurs associatifs de la santé, quels que soient leurs types d'actions et quelles que soient les provenances de leurs ressources.

Pour concrétiser cette transparence, le rapport financier du TRT-5 est disponible sur simple demande, et en ligne sur notre site Internet (www.trt-5.org).

Les personnes touchées par le VIH ont une exigence de parole, mais aussi une exigence d'action. L'action est rendue possible notamment par son financement, et à ce titre le TRT-5 n'a jamais troqué la parole libre contre l'action. Les deux axes sont nécessaires pour remplir aux mieux nos objectifs qui sont exclusivement d'être aux côtés des personnes séropositives, hier, aujourd'hui ou demain. ■

SIDA, LA COURSE AUX MOLÉCULES

Ce texte a été publié pour la première fois sous forme de tribune le 14 avril 2005 dans le journal Le Monde. Il est signé par Hugues Fischer et Corinne Taéron.

Aujourd'hui, on a le droit de s'interroger sur l'avenir du mouvement associatif de lutte contre le sida et sur notre alliance objective avec l'industrie pharmaceutique, tant nous avons réclamé la même chose pour des raisons différentes : l'accès le plus rapide possible à des molécules antisida, des antirétroviraux. Il n'en reste pas moins vrai que les routes des activistes et des firmes pharmaceutiques sont inmanquablement divergentes, et seul un effet d'échelle a pu permettre de les confondre un temps donné. Récemment, des événements sont venus catégoriquement démentir cette confusion.

Alors qu'elles étaient lancées, depuis l'été 2004, dans une « course aux molécules », trois firmes pharmaceutiques ont piétiné les principes d'éthique de la recherche comme d'autres foulent aux pieds le code de déontologie médicale. Les molécules en question sont des « anti-CCR5 », une nouvelle génération d'antirétroviraux qui bloquent la réplication du virus par inhibition de récepteurs membranaires (les CCR5) nécessaires à l'entrée du VIH dans ses cellules cibles. Jusque-là, malgré quelques incertitudes scientifiques, nous ne pouvions que nous réjouir d'une extension possible de la palette des traitements anti-VIH disponibles, tant les besoins thérapeutiques demeurent importants.

L'arrivée des anti-CCR5 semblait une bonne nouvelle pour les malades ! Pour Schering-Plough, Pfizer et GlaxoSmithKline, les laboratoires impliqués dans la « course aux anti-CCR5 », la bonne nouvelle se doublerait bien sûr d'une bonne affaire. Spécialement pour le leader qui l'emporterait : imaginez l'aubaine, le premier anti-CCR5 sur le marché, le premier inscrit dans la mémoire des médecins, une publicité idéale en direction des actionnaires dans une période où l'innovation se fait si rare. Dopés par les enjeux financiers, les trois labos se sont donc lancés dans une compétition effrénée au risque d'oublier les principes élémentaires de sécurité de la recherche clinique. Pour être plus précis et technique, voici les données du problème.

Durant les essais de phase I, chaque anti-CCR5 a été testé en monothérapie, pendant sept à quinze jours, sur 60 à 80 personnes infectées par le VIH. Grâce à ces essais préliminaires, les firmes savent que leurs produits ont une activité contre le VIH. L'étape suivante, la phase II, consiste théoriquement en l'évaluation des molécules sur un nombre toujours restreint de malades (100 à 200), pour déterminer leur posologie optimale en combinaison avec d'autres antirétroviraux. Puis, si tout s'est bien déroulé, on peut alors passer à la phase III, celle qui permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit expérimental sur plusieurs centaines de malades. Lorsque cette phase est achevée, les firmes peuvent alors soumettre aux agences d'enregistrement une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Dans la course aux anti-CCR5, les firmes ont choisi d'atteindre l'AMM le plus vite possible, en « ratissant » le plus large possible dès les essais de phase II : tous les patients n'ayant encore jamais pris de traitement sont donc invités à participer à cette compétition en entrant, au choix, dans les études de Pfizer, Schering ou GlaxoSmithKline. Alors que les effets négatifs et positifs des anti-CCR5 sont encore largement inconnus, que leurs doses optimales ne sont pas même définies, les firmes osent donc proposer aux cliniciens de les tester sur des malades vierges de traitement, mais présentant une immunodépression profonde. Ces mêmes patients qui, selon un avis émis le 17 mars 2005, du Conseil national du sida (CNS), « ont des risques de morbidité et de mortalité plus élevés » dans les trois années qui suivent l'initiation du traitement, et pour lesquels « il est impératif de recevoir dès le début de la prise en charge médicale un traitement d'efficacité optimale et validée »... Poids lourd pharmaceutique, mais débutant dans le VIH, Pfizer brûle même les étapes en lançant un essai de phase II/III qui prévoit d'enrôler directement plus de 1 000 patients dans le monde, afin de gagner six mois dans le développement de son anti-CCR5.

annexe

Si nous soutenons l'innovation, nous refusons qu'elle se développe au détriment des patients engagés dans la recherche. Dix ans après la lutte pour l'accès précoce aux traitements, nous n'avons donc d'autre choix que de dénoncer des stratégies industrielles plus soucieuses d'une rentabilité à court terme que de la sécurité des patients. Nous refusons que des prises de risques inutiles, infligées à des patients en difficulté mais pour lesquels des solutions efficaces et validées existent, servent le développement plus rapide de nouveaux médicaments. Une des règles de la recherche, et non des moindres, ne déclare-t-elle pas que « l'intérêt des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société » ?

A ce stade de la tourmente, Pfizer a finalement décidé de retirer son essai de phase II d'Espagne, d'Allemagne, et de France ; des pays où les agences sanitaires, les instances éthiques et les activistes font trop de résistance. L'essai a cependant débuté en Italie, en Belgique, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas, sans prise en compte des propositions de modifications formulées par les activistes européens et en contradiction avec l'avis du CNS. Il se poursuit également en Australie, aux Etats-Unis et au Canada. De leur côté, GlaxoSmithKline et Schering ont, semble-t-il, cherché des compromis avec les autorités sanitaires de France, d'Espagne et d'Allemagne.

Nous nous associons aujourd'hui aux activistes européens pour mettre en garde les malades contre une industrie pharmaceutique qui a la fièvre. Les malades ont plus que jamais besoin de sécurité et de la parole de ceux qui savent raison garder, qu'ils soient cliniciens ou experts des autorités sanitaires. Nous ne voulons pas voir Pfizer inaugurer cette nouvelle ère, qui menace pourtant. Une ère où des firmes, lancées dans une « course aux molécules », (dé)localiseraient leurs essais dans des pays où des malades sont moins protégés, et n'ont pour richesse que leurs pathologies graves et mal soignées. Ceux-là même qui n'auront pas accès aux médicaments en question, lorsqu'ils seront vendus à prix d'or sur les marchés rentables. ■

Créé en 1992 sur un modèle d'activisme américain, le groupe TRT-5 « Traitements & Recherche Thérapeutique » rassemble à cette époque des membres de cinq associations françaises de lutte contre le sida : Actions Traitements, Act Up-Paris, AIDES, Arcat Sida et Vaincre le Sida. Toutes partagent un même objectif : s'unir pour faire face, ensemble, à l'urgence thérapeutique des malades du sida. À cette époque, les traitements et les soins sont rares, principalement accessibles par le biais de la participation à la recherche et aux essais cliniques.

En 2007, huit associations françaises, de compétences et de modes d'action complémentaires, sont représentées au sein du TRT-5 : Actions Traitements, Act Up-Paris, AIDES, Arcat, Dessine moi un mouton, Nova Dona, Sida Info Service et SolEnSi.

Les objectifs du TRT-5, qui n'ont pas varié depuis 1992, demeurent :

- ▀ de faire valoir les besoins des personnes infectées par le VIH auprès des acteurs de la recherche, de la prise en charge médicale et des pouvoirs publics ;
- ▀ de participer à la diffusion, auprès des malades, d'une information précise et actualisée sur les traitements et la recherche thérapeutique par le biais de ses associations.

Le combat pour l'accès aux molécules

Les débuts du TRT-5 en 1992 ne sont pas simples : successivement, il faut mettre de côté les rivalités, apprendre à se connaître, établir de nouvelles bases de travail et déterminer des règles de fonctionnement... Progressivement, le TRT-5 prend la forme d'un groupe de travail informel où seules les questions médicales et de recherche clinique sont discutées et où les décisions se prennent sur le mode du consensus. Dans les années qui suivent, les conflits avec l'industrie pharmaceutique vont souder le groupe. Lorsque le TRT-5 réclame pour la première fois un accès précoce aux nouvelles molécules en développement dans l'infection à VIH, le groupe se heurte aux refus des laboratoires pharmaceutiques. Mais il ne se décourage pas et se mobilise de plus belle. Progressivement, la synergie des actions menées par le TRT-5 et par ses associations vient à bout des résistances des firmes : celles-ci acceptent de mettre en place des accès compassionnels à la d4T (stavudine, Zerit[®]), au 3TC (lamivudine, Epivir[®]), puis aux

antiprotéases. Ces succès vont renforcer le TRT-5 et contribuer à lui donner sa place dans le paysage associatif français.

Les interlocuteurs du TRT-5

Parallèlement, le TRT-5 développe des relations, voire de véritables partenariats, avec différentes instances clefs du domaine de l'infection à VIH.

▀ L'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS), aujourd'hui devenue Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, est historiquement le premier interlocuteur du TRT-5. Dès 1990, l'ANRS organise des réunions mensuelles d'information sur les recherches en cours ou à venir à destination des associations. En 2007, le TRT-5 rencontre régulièrement le directeur de l'ANRS pour faire le point sur les essais et la stratégie de l'ANRS. Le TRT-5 est également représenté dans plusieurs groupes de travail chargés de statuer sur l'intérêt des projets de recherches soumis à l'ANRS, notamment dans les « actions coordonnées » (AC) ou au CSS6, comité scientifique sectoriel chargé d'expertiser les recherches proposées dans les pays en développement. Par ailleurs, tous les protocoles de recherche promus par l'ANRS sont présentés au TRT-5, en présence de l'investigateur principal, avant leur passage devant le comité de protection des personnes. Enfin, les associations bénéficient d'un poste d'observateur au conseil scientifique de l'ANRS.

▀ Avec l'Agence du médicament devenue en 1998 l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), le TRT-5 suit depuis de nombreuses années le bon déroulement de l'accès précoce aux médicaments dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), la progression des dossiers d'enregistrement, ou encore la pharmacovigilance des produits commercialisés. En 2007, conformément aux pratiques en vigueur depuis plusieurs

années, des réunions sont organisées, environ deux fois par an, avec la direction de l’Afssaps et les services compétents sur les questions intéressant le TRT-5.

► Le TRT-5 entretient également, depuis toujours, des liens avec le ministère de la Santé, dans l’objectif de contribuer à l’amélioration de la prise en charge médicale et globale des personnes infectées par le VIH vivant en France. Le TRT-5 travaille ainsi à l’accès aux actes et produits nécessaires aux soins des personnes atteintes. Dans ce cadre, le groupe a été récemment amené à rencontrer de nouveaux interlocuteurs : la Haute autorité de santé (HAS), créée en 2004, qui a acquis un rôle important dans l’évaluation des actes et prestations et dans la production de recommandations de prise en charge, et la caisse nationale d’assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS). Ces dernières années, les problématiques de remboursement des soins ont en effet pris une place importante dans les préoccupations du TRT-5.

► Depuis sa création, le TRT-5 a, à plusieurs reprises et sur des sujets variés, sollicité le Conseil national du sida (CNS), instance chargée de rendre des avis éthiques et des recommandations sur des questions liées à l’infection à VIH.

► En rencontrant les laboratoires impliqués dans l’infection par le VIH et les co-infections VIH-hépatites virales, le TRT-5 suit notamment le développement et l’accès aux nouvelles molécules, et demande une transparence sur les effets indésirables et le suivi en post-commercialisation des médicaments. Le TRT-5 exerce cette vigilance constamment depuis 1992.

Le TRT-5 possède également des partenaires associatifs privilégiés : le Collectif Hépatites Virales (CHV) qui travaille au niveau français sur les hépatites, et l’European Aids Treatment Group (EATG), qui porte les questions de traitements et de recherche dans l’infection par le VIH au niveau européen.

Une journée pour avancer

Le TRT-5 organise annuellement une journée de réflexion sur une question préoccupante de l’infection à VIH méritant une mobilisation particulière. Depuis 1999, les sujets portés par le TRT-5 dans le cadre de ces journées étaient : les tests de résistance (1999), les dosages plasmatiques et intracellulaires d’antirétroviraux (2000), les effets indésirables et la pharmacovi-

gilance (2001), l’échec thérapeutique (2002), l’immunothérapie (2003), les co-infections VIH-hépatites (2004), les effets au long cours du VIH et des traitements associés (2005), la prise en charge tardive de l’infection par le VIH (2006).

En 2007, le TRT-5 demeure un groupe fermement animé par la volonté de faire progresser la prise en compte des besoins et des droits des personnes infectées par le VIH. ■

Les journées du TRT-5

Le TRT-5 organise tous les ans depuis 1999 une journée de réflexion sur un thème de l'infection par le VIH.

Ces journées donnent lieu à la production de brochures de compte-rendu disponibles sur le site du TRT-5 www.trt-5.org et sur demande à l'adresse mail coordination@trt-5.org.

- ▶ « Journée du TRT-5 : Dosages plasmatiques et intracellulaires », 17 mars 2000
- ▶ « Journée de réflexion sur les effets indésirables et la pharmacovigilance », 16 mars 2001
- ▶ « Journée de réflexion sur l'échec thérapeutique », 29 mars 2002
- ▶ « Journée de réflexion sur l'immunothérapie dans l'infection par le VIH », 14 mars 2003
- ▶ « Journée de réflexion co-infection VIH-hépatites », 23 avril 2004
- ▶ « Journée de réflexion scientifique : Le corps malmené par le VIH et les traitements (maladie au long cours) : quels risques ? Quelle prévention ? Quel impact sur la prise en charge médicale ? », 1er avril 2005
- ▶ « Journée de réflexion : Prise en charge tardive de l'infection par le VIH », 24 mars 2006

Guide pratique

« VIH et 100 % Sécurité sociale : un guide associatif pour compléter le protocole de soins ». Ce guide réalisé par le TRT-5, en collaboration avec la Société française de lutte contre le sida (SFLS), est disponible sur demande à l'adresse mail coordination@trt-5.org et en ligne sur www.trt-5.org.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier pour leur contribution à cette publication :

Nicole Adoua ; Franck Barbier ; Dominique Blanc ; François Berdougo ; Elise Bourgeois-Fisson ; Graciella Cattaneo ; Emmanuel Chateau ; Véronique Collard ; Vanina Commandre ; Emmanuel Cook ; Carole Damien ; Miguel De Melo ; Hugues Fischer ; Caroline Gasiglia ; Fabien Giraudeau ; Christian Huchet ; Catherine Kapusta-Palmer ; Marek Korzec ; Christophe Le Drean ; Marianne L'Hénaff ; Maryvonne Molina ; Guy Molinier ; Stéphane Pasquay ; Fabrice Pilorgé ; Georges Point ; Eugène Rayess ; Élodie Redouani ; Michel Repellin ; Frank Rodenbourg ; Gérald Sanchez ; Antonin Sopena ; Bruno Spire ; Corinne Taéron ; Emmanuel Trénado ; Claire Vannier ; Aurélie Verny.

Et toutes les personnes qui, en participant au TRT-5 depuis sa création, ont contribué à l'élaboration de ses prises de position.

Nous tenons à remercier pour leur soutien :

L'ensemble des associations du TRT-5 ; l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) ; Sidaction ; Abbott ; Boehringer Ingelheim ; Bristol-Meyer Squibb ; Gilead ; GlaxoSmithKline ; Janssen-Cilag ; Merck Sharp & Dohme-Chibret ; Novartis ; Pfizer ; Roche ; Sanofi Aventis ; Schering-Plough ; Tibotec ; Vertex.

TRT-5

groupe interassociatif traitements & recherche thérapeutique

ACTIONS TRAITEMENTS

190 boulevard de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00 – Fax : 01 43 67 37 00
Eugène Rayess / Frank Rodenbourg

ACT UP-PARIS

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89 – Fax : 01 48 06 16 74
François Berdougou / Hugues Fischer / Fabien Giraudeau /
Maryvonne Molina / Guy Molinier / Fabrice Pilorgé

AIDES

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 46 – Fax : 01 41 83 46 19
Franck Barbier / Emmanuel Cook / Aurélie Verny

ARCAT

94-102 rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : 01 44 93 29 29 – Fax : 01 44 93 29 30
Miguel De Melo / Marianne L'Hénaff / Corinne Taéron

DESSINE MOI UN MOUTON

12 rue d'Enghien 75010 Paris
Tél : 01 40 28 01 01 – Fax : 01 40 28 01 10
Georges Point

NOVA DONA

104 rue Didot 75014 Paris
Tél : 01 43 95 81 75 – Fax : 01 43 95 81 76
Christian Huchet

SIDA INFO SERVICE

190 boulevard de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 – Fax : 01 44 93 16 00
Marek Korzec / Annie Le Palec / Jean-Michel Vimond

SOLENSI

24 rue du Lieutenant Lebrun 93000 Bobigny
Tél : 01 48 31 13 50 – Fax : 01 48 31 15 05
Caroline Gasiglia

COORDINATION DU TRT-5

Dominique Blanc / Corinne Taéron

TRT-5

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél. : 01 41 83 46 11 – Fax : 01 41 83 46 19
Mel : coordination@trt-5.org – Web : www.trt-5.org

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