

# RÉSISTANCES

## à la norme de soins européenne

Le 22 avril 1998, l'EATG a rassemblé cinquante médecins, travailleurs de la santé et activistes venus de 11 États membres de l'Union européenne pour réfléchir à la façon de faire avancer la norme de soins cliniques de l'infection à VIH au niveau européen. Entre autres priorités, ils ont affirmé la nécessité de créer un comité européen destiné à passer en revue régulièrement et avec esprit critique les nouvelles données scientifiques. Ce comité doit aussi promouvoir des rencontres européennes pour confronter et échanger les pratiques cliniques et encourager la présentation des informations appropriées aux autorités compétentes.

Lors du 1er Symposium sur les résistances du VIH, à Francfort, en février 1999, Veronica Miller et Joep Lange ont appelé de leurs vœux la création d'un comité chargé de rédiger des recommandations européennes sur l'emploi des tests de résistance dans la pratique médicale. L'EATG s'est aussitôt proposé de mener à bien cette entreprise et a organisé la première rencontre à Bruxelles, le 29 avril 1999.

Établir des soins standard : définir le problème

Plus d'un tiers des sidénologues européens rencontrent des obstacles qui limitent leur champ d'action dans le traitement de l'infection à VIH.

Pour poser la problématique d'ensemble, l'EATG a repris les résultats d'une enquête effectuée lors de la 6ème Conférence sur les aspects cliniques et le traitement de l'infection à VIH (11-15 oct. 97, Hambourg), et portant sur 354 médecins interrogés lors de la conférence, dont 82 % exerçant en Italie, au Royaume-Uni, en France, Espagne, aux Pays-Bas, en Allemagne et en Pologne (v. T1 et T2).

Qualité de soins satisfaisante

Une échelle de 0 à 10 permettait de répondre à la question « Êtes-vous sûr(e) de fournir des soins optimaux à vos patients ? ». Le degré moyen de satisfaction est élevé : 7,1.

	EUROPE	ITALIE	FRANCE	ALLEMAGNE	RU	ESPAGNE	POLOGNE
Nombre de participants	290	39	35	25	35	30	24
Expérience (années d'exercice, moy.)	7,7	9,4	9,1	7,7	8,2	6,8	5,5
Cas par semaine (moy.)	27,7	34,6	30,0	30,3	33,7	30,2	22,1
Sûr de fournir des soins optimum (1-10)	7,1	7,0	6,5	6,8	7,0	7,3	5,7
Délai pour test de charge virale (sem.)	2,7	2,5	2,1	1,5	2,5	4,1	4,0
Prescription d'INNTI (%)	40,3	20,5	51,4	56,0	68,6	40,0	45,8
Restrictions dans les traitements (%)	34,5	38,5	8,6	20,0	45,7	16,7	83,3

Aucune différence notable n'a été observée entre les États de l'Union. Les médecins les plus jeunes et ceux des petites villes étaient plus enclins à douter de la qualité de leur travail (données non affichées).

Le délai de communication des résultats d'un test de CV (1997) a servi à estimer la différence entre qualité et efficacité des soins. Le temps moyen était d'environ trois semaines (4 et 4,1 en Pologne et en Espagne respectivement). D'importantes différences subsistaient dans un même pays.

Les premiers inhibiteurs non nucléosidiques de la TI ont été lancés dans le cadre d'une ATU à grande échelle vers la mi-1997. La proportion de médecins pouvant les prescrire reflétait la capacité d'un système de santé de fournir de nouveaux produits aux patients avant leur AMM. C'était le cas d'un médecin sur deux environ, le Royaume-Uni se détachant nettement du lot, l'Allemagne un peu moins. Ces différences marquées à travers l'Europe illustrent les inégalités devant les essais cliniques et les ATU sur le continent.

Les répondants ont été 34,5 % à admettre qu'ils rencontraient des restrictions dans le cadre de leur pratique médicale les empêchant de fournir des soins optimaux. La présence de ces entraves est fortement corrélée avec les faibles niveaux de satisfaction sur la qualité des soins fournis (v. T2).

En l'an 2000, malgré une procédure d'AMM centralisée par le biais de l'EMEA (agence européenne du médicament) de Londres, les antirétroviraux arrivent sur le marché européen avec un retard notable par rapport aux États-Unis.

Lois nationales et Union européenne : l'esprit y est, mais pas la pratique

Après la délivrance d'AMM, l'évaluation est centralisée, mais la distribution est locale.

En Allemagne et en Grèce, les nouveaux médicaments sont disponibles aussitôt après leur homologation par la FDA, grâce aux pharmacies internationales. La compétition entre les fournisseurs de soins contribue à l'accès aux traitements.

Dans les autres États, après l'AMM européenne centralisée, les agences du médicament et les caisses de santé locales (publiques ou privées) font valoir leurs propres procédures. Les systèmes de soins intégrés sont incapables de fournir les produits en « temps réel ».

### Autorisation temporaire d'utilisation

Le tableau 3 indique la différence en jours entre le premier patient traité aux États-Unis et en Europe (ATU, depuis 1995).

D'importantes disparités existent entre États européens. Les capsules de Norvir, par exemple, ont reçu l'AMM de la FDA le 30 juin 1999, et un avis favorable du CPMP de l'Agence européenne dès le 30 juillet. Or l'autorisation définitive n'a été accordée par la Commission que le 29 novembre suivant. Dans certains pays, le médicament a été distribué avant cette date, dans d'autres, il a fallu attendre le printemps 2000, alors que cette nouvelle formule du ritonavir était très attendue (cf. T4).

PREMIER PATIENT À OBTENIR LES NOUVELLES CAPSULES DE RITONAVIR	
États-Unis	juin 99
Belgique	2 juil. 99
France	29 juin 99 4236 au 23 nov. 99
Finlande	19 juil 99
Suède	1 août 99
Italie, Pays-Bas	oct. 99
Portugal	déc. 99
Grèce, Royaume-Uni	non disponible en déc. 99

DÉCALAGE ENTRE LES A.T.U. (ETATS-UNIS ET EUROPE)	
1995 : saquinavir (Invirase)	90 à 120 jours
	210 jours entre E.U. et France
1997 : nelfinavir (Viracept)	420 jours pour le reste de l'Union
1998 : abacavir (Ziagen)	150 à 900 jours
1999 : amprénavir (Agénérase)	60 à 390 jours
1999 : adéfovir (Prévéon®)	450 jours (1 seul État de l'UE)
1999 : Norvir nouvelle capsule	30 à >180 jours
2000 : lopinavir ABT378/r	30 à >150 jours
2000 : ténofovir PMPA	>180 jours

Tests de résistance : lancement inégal d'une nouvelle technique dans les soins de routine

Les tests de résistance sont passés lentement d'un outil de recherche à un outil de suivi capable d'aider patients et médecins à choisir les traitements. Depuis le 1er Atelier international sur les résistances (Lake Whistler, 1996) où des données intéressantes ont été présentées sur le séquençage du VIH, la situation a évolué. Les tests Line Probe ont été disponibles en 1997, pour env. 800 USD, mais sans vrai consensus sur la façon de les interpréter.

Les associations ont organisé des rencontres au Royaume-Uni (ATP, 28/10/98), à Paris (TRT5, 12/02/99), Madrid (FIT, 20/02/99) pour évoquer ces questions : les tests sont-ils une aide à la décision ? Dans quelles indications ? Ont-ils été parfaitement évalués ? Quels sont les obstacles pour les faire passer dans la routine ?

Début 99, la communauté médicale était encore sceptique. Seule une étude prospective (Viradapt) avait été présentée. La complexité des tests et de leur interprétation et les différentes méthodologies ne faisaient qu'ajouter à la confusion.

Ainsi, 19 médecins et 9 virologues français ont répondu à un questionnaire sur les indications éventuelles des tests de résistance. Leurs réponses ont été présentées lors de la réunion du TRT5 du 12 février 99, à Paris.

Les répondants avaient prescrit 33 tests génotypiques (moy., 0-50, méd. 10) sur un total de 488 tests. Les médecins ne distinguaient pas de situation clinique où ce test serait plus indiqué. Les virologues, eux, favorisaient nettement les indications suivantes (par ordre décroissant d'importance) : test phénotypique chez les patients lourdement prétraités, génotypique après le premier échec, en primo-infection, chez le nouveau-né, la femme enceinte, les patients lourdement prétraités.

Lors de la table ronde clôturant le 1er Symposium allemand sur les résistances (26-28 fév. 99), Veronica Miller et Joep Lange ont demandé qu'un comité d'experts européen établisse des recommandations sur l'usage des tests dans la pratique clinique. Comme cette idée était à l'ordre du jour de l'EATG, nous nous sommes proposés pour organiser cette rencontre d'experts dans le cadre de l'une de nos rencontres sur la norme de soins à Bruxelles.

Au commencement :  
Bruxelles, 29/04/99

Nous avons invité des experts en virologie et soins cliniques venus de nombreux États européens à définir les tâches et les objectifs de ce comité. Les questions générales ont été abordées en premier :

- les recommandations sont-elles un outil utile ?
- comment les mettre en pratique ?

- comment convaincre les caisses de financer et rembourser les tests de résistance ?

## Utilité des recommandations

Le groupe s'est entendu pour dire que les données prospectives et sérieusement contrôlées étaient très limitées, et qu'il serait donc difficile de recommander un usage clinique.

Faute de dire que faire, il était cependant indispensable de dire que ne pas faire. Il fallait donc un cadre minimum pour éviter l'abus des tests. Impossible toutefois de produire un document en une page : il y avait donc un risque réel que celui-ci ne soit que très peu lu. En outre, les médecins peuvent avoir une opinion divergente, ou des difficultés à comprendre l'opinion consensuelle. Enfin, quelle serait l'utilité (ou la valeur ajoutée) d'une norme européenne, sachant que certains pays avaient déjà leurs propres recommandations ?

Pour répondre à ces doutes, le groupe a souligné la nécessité absolue de surveiller les résistances au VIH en Europe de façon homogène. C'est une question de santé publique. Si les recommandations ne sont pas utilisées d'après les meilleures connaissances, il y a risque de développement des résistances. Si l'on avait eu des recommandations sur l'usage des antibiotiques et des antibiogrammes dès le début de l'antibiothérapie, peut-être que les maladies bactériennes ne seraient pas ce qu'elles sont aujourd'hui.

Il y a par exemple un conflit entre les intérêts d'un individu (accès à un inhibiteur non nucléosidique en traitement de secours) et ceux des autres séropositifs (par ex., ne pas utiliser les INNTI en complément). Dans l'idéal, des recommandations devraient pouvoir répondre à ces questions.

Enfin, l'intérêt d'un cadre européen résulte des spécificités de l'épidémie dans nos pays : très forte prévalence des clades non B, disparités dans le lancement des antirétroviraux et dans la prise de décision sur le remboursement.

## Mise en œuvre des recommandations

Schlomo Staszewski, président de la séance consacrée à ce problème, a souligné la nécessité d'identifier les « alliés » et les « adversaires » des recommandations et la façon d'approcher ces deux groupes. En outre, les recommandations doivent aborder les questions de méthodologie et de techniques, sachant que celles-ci influent sur les résultats des tests, a-t-il dit.

Il ne suffit pas que les recommandations traitent les indications médicales. Elles doivent aborder le rapport efficacité/prix des tests, pour convaincre les autorités d'attribuer les fonds nécessaires.

Il était clair pour le comité que certains pourraient dire qu'il ne s'agissait plus de science, mais d'intuition. Il a été décidé de rédiger un document comportant des points sûrs et d'autres incertains, des données avérées et des conseils d'experts chaque fois que celles-ci feraient défaut. On aurait un ensemble de recommandations évolutives et adaptables avec les progrès de la science.

Les experts ont conclu qu'il ne s'agissait donc pas que d'intuition.

Où en sommes-nous au 1er mars 2000 ?

### **Royaume-Uni**

Fonds accordés localement au cas par cas. Chelsea and Westminster (Londres) est le plus grand centre VIH, avec une file active de 3500 patients. Quelque 40 tests géno. ont été pratiqués l'an dernier, sur environ 500. C'est une constante, sans lien avec des recommandations : on considère que les tests sont suffisamment importants pour faire partie de la routine.

Indications

- patients dont la CV reste décelable (après 3-4 mois de 1er traitement)
- tout rebond viral confirmé
- primo-infection

Le test n'est pas fourni aux patients commençant un traitement en infection chronique, le centre considérant que l'intérêt de cette pratique n'a pas été établi.

L'unité anti-VIH estime que plus de 80 % des ses patients suivent un traitement efficace. Avec 10-20 % ayant eu un test de résistance ces dernières années, il n'y a donc pas de restrictions.

Environ un test sur 10 ne donne pas de résultats. Fait intéressant, le sang est souvent prélevé à moins de 1000 copies/ml, et pourtant, on obtient souvent un résultat.

Seuls quelque 30 tests phéno. ont été fournis sur la même période, et uniquement chez des patients lourdement prétraités. Le Royal Free de Londres a commencé les tests près d'un an avant St. Mary's.

- Indications : (St Mary's) >5000 copies sous traitement après indécélabilité. Sinon : cas par cas.

Sur 878 sous multithérapie, 152 ont eu besoin d'un test. 400 sont financés. Les centres régionaux ne disposent que des tests géno., et en ont commandé 10 au total.

### **Suède**

Deux centres équipés : Stockholm (Huddinge) et Göteborg (Sahlgrenska). Un test géno. coûte env. 525 EUR et le phéno. n'est pas remboursé, car le délai avant résultat excède encore six semaines.

### **Suisse**

Nombreux tests pratiqués à Genève, mais pas remboursés (on utilise les crédits de la recherche).

### **Belgique**

Uniquement dans centres de référence.

- Indications

- échec virologique
- femme enceinte

Problème spécifique : 50 % des souches VIH sont de clade non B.

### Espagne

Pas de recommandations officielles, donc pas d'indications, ni de remboursement. GESIDA doit publier des recommandations en mai 2000, pour le ministère de la Santé.

Recommandations officielles et remboursement prévus pour la fin 2000. Note : le FIT a tenu une 2ème rencontre en mars, et le même jour, le gouvernement annonçait des mesures (cf. précédent EATN).

### Italie

- Remboursement : en fonction du stade de l'infection. Asymptomatique : visite tous les 3 mois, remboursée par l'ASSL. Sous traitement : tous les mois. Si l'hôp. est relié à un groupe de diagnostic, financement régional.

Les caisses privées ne remboursent que si le produit est inscrit sur la liste des prix standard, or pas de liste pour les tests de résistance. Les tests ne sont financés par aucun des 4 programmes spéciaux sur le sida.

Le réseau Fortogene fournit un test géno. à tout patient éligible pour un traitement par Fortovase (même si ce produit n'est pas prescrit au final).

Recommandations publiées en fév. 2000. On prévoit un an pour leur mise en œuvre complète.

### Grèce

- Test géno. indiqué pour :
  - patients naïfs récemment infectés
  - prétraités avec >1000 copies/ml
  - femme enceinte et enfants

Financement public. Test disponible à Athènes seulement.

### Allemagne

- 1 Système de soins décentralisé. À Berlin (plus grand centre VIH), tests recommandés si :
  - changement de traitement après échec
  - primo-infection avec risque de souche résistante

15 tests géno./sem. et un phéno./mois (si résultats du test géno. pas concluants).

- Remboursement :
  - au cas par cas par l'assurance

- hôpital de jour
- essai clinique

Suivi des concentrations par ailleurs.

### **Pays-Bas**

Pas de politique de remboursement. Financement public pour études de cohorte avec génotype et phénotype.

### **France**

Recommandations depuis sept. 99. Financement de 9 millions FRF en avril 99, mais seulement pour kits et techniciens (hors équipement). Paris : une commission étudie les demandes des hôpitaux, qui s'équipent progressivement (Pitié récemment : capacité de tester (géno.) à grande échelle). Problème de remboursement : 78 euros ne suffisent pas (coût réel >170). Prescriptions limitées. Même éligible selon les recommandations, tout le monde n'a pas accès au test.

### **Portugal**

Disponible pour certains. Gratuit pour le patient, mais financement insuffisant par rapport au nombre de patients éligibles selon recommandations.

### **Finlande**

Test géno. disponible depuis peu.

Coût : env. 5 fois la CV, payé par l'hôp.

Délai : env. un mois aujourd'hui.

François Houyez, F, & the ECAB



© 2001 EATG - [Usage Terms](#)