

JOURNÉE DE RÉFLEXION SCIENTIFIQUE

« PRISE EN CHARGE TARDIVE DE L'INFECTION PAR LE VIH »

24 mars 2006

En France, actuellement,

- près de la moitié des personnes qui déclarent un Sida ignorent leur statut sérologique au moment du diagnostic ;
- près d'un quart des nouveaux cas de Sida connaissent leur statut, mais ne sont pas suivis médicalement.

Ces prises en charge tardives s'accompagnent par ailleurs d'une forte surmortalité pendant les 6 premiers mois de suivi...

C'est à partir de ces constats que le TRT-5 a choisi la prise en charge tardive comme sujet de sa journée annuelle 2006.

Nous voulions savoir qui était concerné, et quels étaient les motifs de retard au dépistage et à la prise en charge. En fait, il s'agit d'une mosaïque de populations de toutes origines, de tout âge, et de toute orientation sexuelle ; autant de situations diverses qui appellent le besoin d'actions spécifiques.

Puisque la forte surmortalité pendant les 6 premiers mois suivant l'initiation des soins ne se normalise que 4 ans après le diagnostic, nous avons également fait le point sur les difficultés médicales (mise en route de nombreux traitements, interactions médicamenteuses, syndrome de reconstitution immunitaire, problèmes d'observance), sur les recommandations de traitements ainsi que sur les voies de recherche à explorer pour optimiser les conditions de prise en charge.

Cette journée a été l'occasion de souligner la nécessité d'une prise en charge forte et multi-dimensionnelle (médicale, sociale, psychologique et associative) pour passer le cap décisif des premiers mois de traitement.

Enfin, elle a permis de réunir une grande palette d'acteurs dans le but d'améliorer l'information et l'incitation au dépistage de même que l'accès aux soins pour, in fine, réduire le nombre de ces situations. Plus de 250 personnes (personnes atteintes, associatifs, médecins, chercheurs, soignants, institutionnels et représentants de l'industrie pharmaceutique) y ont participé.

Le comité scientifique de cette journée était composé de : Aimée Bantsimba-Keta , François Bissuel, Dominique Costagliola, Philippe Jean, Véronique Joly, France Lert, Florence Lot, Gilles Marchal, Emmanuel Ricard et Arnaud Veisse.

Sommaire

Ouverture	
<i>Fabrice Pilorgé, Act Up-Paris, TRT-5</i>	p. 3
État des lieux	
Les risques à court et long termes d'une prise en charge tardive de l'infection par le VIH, <i>Patrice Massip, Centre Hospitalier de Purpan (Toulouse)</i>	p. 4
Épidémiologie de la prise en charge tardive, <i>Murielle Mary-Krause, Inserm U270 (Paris)</i>	p. 5
Résultats de l'enquête RETARD : facteurs associés au retard d'accès aux soins, <i>Marcel Calvez, Laboratoire de sociologie et d'anthropologie, Université Rennes 2</i>	p. 7
1 ^{ère} Table ronde : État des lieux de l'accès tardif aux soins	p. 10
Quelle prise en charge ?	
Prise en charge tardive : traitements et suivi médical recommandés, <i>Sophie Matheron, Hôpital Bichat – Claude Bernard (Paris)</i>	p. 15
Interactions médicamenteuses entre médicaments du VIH et des infections opportunistes, <i>Bruno Lacarelle, Fédération de Pharmacologie, Hôpital La Timone (Marseille)</i>	p. 17
Les syndromes de reconstitution immunitaire (IRIS), <i>Olivier Lortholary, Hôpital Necker-Enfants malades et Institut Pasteur (Paris)</i>	p. 23
Accompagnement et prise en charge globale, <i>Olivier Bouchaud, Hôpital Avicenne (Bobigny)</i>	p. 25
2 ^{ème} Table ronde : Prise en charge globale en situation de prise en charge tardive	p. 27
Recherche	
3 ^{ème} Table ronde : Prise en charge tardive et essais cliniques	p. 33
Conclusion	
<i>Dominique Blanc, AIDES, TRT-5</i>	p. 37

Ouverture

Fabrice Pilorgé, Act Up-Paris, TRT-5

Selon l'Institut de Veille sanitaire (InVS), en 2003, plus de 50 % des nouveaux diagnostics de Sida étaient posés chez des personnes ignorant leur séropositivité. Ce retard dans le recours aux soins pose des problèmes tant au niveau de la santé publique qu'au niveau de la santé individuelle des malades concernés. Il amène à s'interroger sur les politiques de dépistage et de prévention de la transmission du VIH, ainsi que sur les stratégies cliniques de prise en charge de ces personnes. Malgré l'amélioration des traitements et de la prise en charge médicale, une personne arrivant tardivement aux soins présente un risque de mortalité 16 fois plus élevé dans les 6 premiers mois qu'une personne prise en charge précocement. Ce constat est inacceptable.

Cette journée n'éludera pas les questions politiques sous-jacentes à la prise en charge tardive, mais le sujet sera abordé, en premier lieu, sous l'angle de la prise en charge thérapeutique et de la recherche, puisque ce sont les domaines de travail spécifiques du TRT-5.

Je tiens également à dire que nous regrettons d'être aujourd'hui contraints de défendre avec des données scientifiques des principes qu'il était autrefois possible de faire valoir en recourant au simple bon sens ou aux droits de l'homme. Nous espérons que cette journée contribuera à fournir à tous des outils solides pour défendre les positions politiques nécessaires. □

Prise en charge tardive = Perte de chance

État des lieux

Modération : Dominique Blanc (AIDES, TRT-5, Marseille)
et Marianne L'Hénaff (Arcat, TRT-5, Paris)

Les risques à court et long termes d'une prise en charge tardive de l'infection par le VIH

Patrice Massip, Centre Hospitalier de Purpan (Toulouse)

**Arriver tardivement aux soins constitue pour le patient une « perte de chance ».
Ce dernier s'expose à un risque accru de mortalité et à divers types de complications.**

Tous les jours, les praticiens accueillent dans leurs services des patients qui auraient dû arriver plus tôt et qui vont plus mal, du fait d'un retard dans le recours aux soins.

Aujourd'hui, la prise en charge de l'infection par le VIH comprend un suivi biologique, mais aussi et toujours un suivi clinique. Ce suivi clinique suppose de bâtir, avec le temps, une relation de confiance avec le patient. En outre, on a appris avec la prise en charge de l'infection par le VIH que le couple médecin-malade ne suffisait pas : la prise en charge est de plus en plus pluridisciplinaire. Elle doit permettre au patient d'exprimer ses besoins médicaux ou non : besoins nutritionnels, soutien social, soutien psychologique, éducation thérapeutique. Ainsi, différents médecins, des acteurs du social, des associations, des réseaux éventuellement, interviennent autour du patient.

Lorsqu'un patient arrive dans nos services avec une maladie opportuniste, et qu'il découvre dans le même temps sa séropositivité, la situation est difficile, bien sûr sur un plan médical, mais aussi sur un plan personnel. Dans ce cadre, l'évolution de la maladie ne sera souvent pas aussi favorable que pour une personne ayant bénéficié d'une prise en charge précoce.

Qu'est-ce qu'une prise en charge tardive ?

Vers 1998, on avait encore l'espoir de pouvoir éradiquer le VIH en traitant les patients précocement dans le cours de la maladie. Or on s'est rendu compte que les choses ne se passaient pas comme cela : le virus n'a pas été éradiqué et, certaines personnes, mises rapidement sous traitement, sont devenues plus malades avec le traitement qu'elles ne l'étaient auparavant. Aujourd'hui, en l'absence de traitement permettant d'éradiquer le virus et compte tenu des effets secondaires parfois sévères des antirétroviraux, on est obligé d'attendre le « bon moment » pour traiter un patient. Qu'est-ce que le « bon moment » ? Sans doute le connaît-on mieux aujourd'hui, après avoir traité trop tôt, ou trop tard par le passé, et en tenant compte des progrès thérapeutiques. Cependant, il n'y a pas de réponse applicable à tous

les patients de manière uniforme. Il est clair pour tous les experts qu'à moins de 350 CD4, il faut commencer à songer à un traitement. À moins de 200 CD4, c'est sans doute déjà trop tard. Toutefois, ces considérations doivent toujours tenir compte de l'état dans lequel se trouve le patient : face à un patient symptomatique à moins de 500 CD4, on va éventuellement envisager un traitement.

Les risques pour le patient

Certains patients arrivent trop tardivement à l'hôpital, avec des infections dont ils ne se remettent parfois pas malgré la réanimation. Ils vont se heurter à des complications de leurs infections opportunistes. Il va d'abord falloir traiter les multiples infections, avant de s'attaquer à la cause : le VIH. Les conséquences sont les suivantes : selon les données (données 1997-1999 et 2000-2002) de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), 9 % des patients pris en charge tardivement sont aujourd'hui décédés versus 1 % des patients pris en charge précocement. Le risque relatif de mortalité au cours des 6 premiers mois de soins est augmenté (6 fois plus élevé) en cas de prise en charge tardive, et il reste élevé au-delà de cette période (multiplié par 4) : cela signifie donc qu'il y a véritablement une « perte de chance » pour les personnes arrivant tardivement aux soins.

Ce risque va se traduire par l'apparition de complications infectieuses classiques – pneumocystose, cryptococcose, mycobactériose – mais également par celle de complications néoplasiques telles que les lymphomes (qui sont une cause importante de décès). Manifestement, le système immunitaire des patients séropositifs est trop stimulé et on observe une survenue augmentée de lymphomes, surtout en l'absence de traitement. Une étude réalisée dans le cadre du GECSA (Fabrice Bonnet et Col. GECSA – CID 2006-42) a montré que le risque de décès par lymphome diminue dès que le patient a pu recevoir six mois de trithérapie. Une autre étude, réalisée dans le cadre de la cohorte Euro Sida montre que l'incidence des maladies définissant le Sida avant l'arrivée des HAART est de 30,7 par patient-année,

contre 2,5 par patient-année avec les traitements (Mocroft A, Euro Sida Study, Lancet 2000;356).

Dans l'étude Mortalité 2000, réalisée par l'équipe française de Charlotte Lewden, qui a concerné la plupart des centres français et près de 960 patients décédés, 47 % des personnes sont décédées du Sida, dont 19 % sans avoir reçu aucun traitement antirétroviral (Charlotte Lewden and the Mortality 2000 Study Group. International Journal of Epidemiology 2005;34). Ce phénomène n'est pas strictement français : une étude réalisée à Londres a abouti aux mêmes chiffres. Les deux études signalent bien évidemment l'aspect négatif du retard de recours aux soins mais également, souvent, l'impact des difficultés économiques et sociales pour le patient.

Il arrive aussi que le patient, après s'être remis de son infection opportuniste et après instauration d'une trithérapie, développe un syndrome de reconstitution immune presque aussi dramatique que la maladie opportuniste initiale (voir à ce sujet la présentation d'Olivier Lortholary, page 23).

Risques pour la société

Lorsque la maladie est contrôlée, on peut espérer que sa transmission soit davantage contrôlée, même si ce n'est bien sûr pas une garantie. Une prise en charge précoce apporte donc un bénéfice tant pour la société que pour l'individu. On peut en tirer les conséquences inverses lorsque l'infection n'est pas prise en charge.

Une maladie toujours pas ordinaire

Le VIH n'est toujours pas une maladie ordinaire : il demeure, encore aujourd'hui, du déni, de l'ignorance, des personnes qui ne se considèrent pas concernées. Certaines populations craignent particulièrement la stigmatisation liée à cette maladie ; tout cela contribue au retard au dépistage et à la prise en charge. Or une prise en charge tardive est une perte de chance pour le patient. Il est de notre rôle de tout faire pour l'éviter. □

Épidémiologie de la prise en charge tardive

Murielle Mary-Krause, Inserm U270 (Paris)

Environ un tiers des personnes séropositives sont dépistées tardivement. Mais quel est le profil de ces personnes ? Y a-t-il des facteurs qui favorisent la prise en charge tardive, ou au contraire, qui en préservent ? Deux études récentes tentent de répondre à ces questions : l'enquête VESPA, et l'analyse de la base hospitalière française.

Enquête VESPA

Un des objectifs de l'enquête VESPA était d'estimer la proportion de dépistages VIH tardifs, d'identifier les caractéristiques socio-démographiques des patients dépistés tardivement et de décrire les circonstances de ce dépistage. Il s'agit d'une enquête transversale incluant des patients qui connaissaient leur séropositivité depuis au moins 6 mois, âgés de 18 ans ou plus, de nationalité française ou résidant en France depuis au moins six mois lorsqu'ils étaient étrangers. Le recrutement s'est fait de façon aléatoire, dans les consultations externes de 102 services hospitaliers tirés au sort. Entre décembre 2002 et octobre 2003, 4963 sujets étaient éligibles. On a défini le dépistage tardif pour des personnes arrivant avec des symptômes classant Sida ou avec un taux de CD4<200/mm³ au moment du diagnostic de la séropositivité ou dans l'année.

Résultats

Les caractéristiques de l'enquête : sur 2932 qui ont répondu, 1077 ont été diagnostiqués depuis 1996. 68 % étaient des hommes dont 50 % d'homosexuels ; 66 % sont de nationalité française. Parmi les étrangers, 73 % viennent d'Afrique subsaharienne.

L'enquête a montré qu'un tiers des patients étaient classés en dépistage tardif, et sur ce tiers, près de la moitié des personnes (42 %) ont découvert leur infection au stade Sida.

Risques liés à un diagnostic tardif

Les résultats montrent que le risque d'être dépisté tardivement augmente avec l'âge au moment du diagnostic : le risque relatif des 50-59 ans est de 2,89 fois celui des moins de 30 ans et celui des plus de 60 ans est de 4,2. Les hommes hétérosexuels ont 1,68 fois plus de risque que les homosexuels. Les toxicomanes passés ou actuels présentent aussi de 2 à 3 fois plus de risque. Les personnes nées à l'étranger ont, quant à elles, 1,58 fois plus de risque que celles nées en France.

Circonstances d'un diagnostic tardif

Parmi les diagnostics tardifs (par opposition au dépistage en phase chronique), les tests ont été plus fréquemment réalisés parce qu'il y avait apparition de symptômes (64 % contre 33 %) ou à la demande d'un médecin (53 % contre 36 %). À l'inverse, le dépistage se fait moins souvent chez les personnes diagnostiquées tardivement :

- à l'occasion d'un test volontaire (27,5 % versus 53,3 %).
- après le diagnostic d'un partenaire (7,1 % versus 13,6 %).
- après exposition accidentelle (5,3 % versus 11,95 %).

Caractéristiques d'un diagnostic tardif en population hétérosexuelle

- 3,57 fois plus d'hommes que de femmes.
- 3,55 fois plus de personnes avec partenaire sexuel stable.
- Plus de risque avec l'âge.

Inversement :

- Les gens qui ont plus de 20 partenaires au cours de leur vie courent moins de risque que ceux qui en ont eu moins de 5.
- Les RMIstes avant le diagnostic courent moins de risque que les non-RMIstes.

Enquête FHDH (Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH)

L'objectif de cette étude était de décrire les patients pris en charge à un stade avancé parmi les nouveaux entrants dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH), d'étudier les facteurs démographiques associés à cette prise en charge tardive et d'observer la mise au traitement et la survie de ces patients. Cette base de données recueille des données cliniques, biologiques et thérapeutiques de patients séropositifs, au moyen du logiciel DMI2⁽¹⁾. La population étudiée était faite de patients inclus dans la base entre janvier 1997 et décembre 2002 et qui avaient au moins une mesure du taux de CD4 dans les 60 jours suivant leur entrée dans la base. La définition retenue de la prise en charge en « stade avancé » est la même que dans l'étude précédente : il s'agit de personnes présentant une pathologie classante Sida ou un taux de CD4 inférieur à 200/mm³.

Facteurs associés à une Prise en Charge Tardive (PCT)

22 292 patients ont été inclus dans la base pendant ces 6 ans, dont un tiers en stade avancé. Les hommes, migrants et non migrants, courent plus de risques d'être pris en charge tardivement que les femmes, qu'elles soient migrantes ou non. Le risque augmente également avec l'âge : il est supérieur à 3 pour les plus de 60 ans. Tous les groupes de transmission

(1) DMI2 : logiciel de traitement des données dans la base hospitalière FHDH. Migration vers un DMI3 prévue en 2007.

ont un risque plus élevé de prise en charge tardive que les homosexuels. On compte également davantage de risques dans les Départements français d'Amérique (DFA) et à la Réunion qu'en France métropolitaine, hors Paris. Le pourcentage d'un tiers de personnes prises en charge tardivement est stable sur la période d'étude. Enfin, les personnes qui connaissent leur séropositivité depuis moins d'un an ont un risque supérieur d'être pris en charge tardivement.

Les personnes prises en charge tardivement sont plus rapidement mises sous traitement antirétroviral que les autres : environ 91 % reçoivent une combinaison d'antirétroviraux à 6 mois, contre 63 % pour les autres. Malgré cette mise sous traitement rapide, les personnes prises en charge tardivement ont un sur-risque de mortalité : ils courent 12 fois plus de risques de mourir dans les 6 premiers mois après la prise en charge hospitalière. Ensuite, ce sur-risque diminue, mais il reste supérieur à 1 pendant 4 ans.

Conclusion

La fréquence des prises en charge tardives demeure élevée et reste associée à un surcroît de décès, particulièrement au cours des 6 premiers mois. Aucun progrès n'a été constaté sur les 6 années de l'étude. Les patients entrant à un stade avancé de la maladie sont plus souvent des hommes, plus souvent âgés et plus souvent originaires d'Afrique subsaharienne. L'accès aux soins devrait donc être favorisé en renforçant l'incitation au dépistage du VIH parmi ces patients.

Il est nécessaire de développer des politiques de prévention essentiellement axées sur les personnes de plus de 50 ans, sur la population hétérosexuelle et sur les migrants. Il faut également accentuer les politiques de dépistage. Les traitements et la prise en charge des patients arrivant à un stade avancé doivent être améliorés : celle-ci pourrait être mieux adaptée si on proposait aux personnes prise en charge tardivement un accompagnement et un suivi spécifiques. □

Questions à Murielle Mary-Krause

Un représentant de la Haute Autorité de Santé : Cette question s'adresse à Patrice Massip. Les risques de la PCT qui ont été énoncés sont une sur-mortalité importante et durable. Mais dispose-t-on de données, en dehors de cette sur-mortalité, sur l'évolution de la maladie chez les patients pris en charge tardivement qui ne meurent pas ? Ceux qui échappent à cette sur-mortalité peuvent-ils croire qu'ils ont gagné des années de vie sans les contraintes du traitement ? A-t-on des données qui permettraient d'annuler l'idée d'un bénéfice potentiel de « traitement économisé » pour les personnes qui feraient consciemment ce calcul ?

Patrice Massip : Je ne me rappelle pas qu'il existe ce type de données. D'après mon expérience, il y a un cap critique, de 2 ans, au-delà duquel depuis 1996 les malades pris en charge tardivement rejoignent à peu près les autres ; leur risque est divisé par 6. Mais entre temps, 20 % sont morts. Ce seul argument devrait suffire à dissuader de penser en termes d'économie de traitement. Il faut sans doute 4 ans pour retrouver un état tout à fait comparable à celui des patients pris en charge à temps.

Murielle Mary-Krause : Nous n'avons pas fait nous-mêmes l'étude du devenir de ces patients, mais des études ont montré qu'une prise en charge tardive augmentait non seulement le risque de sur-mortalité, mais aussi celui de présenter des maladies opportunistes. Faire le pari d'une économie de traitement, c'est prendre le risque de contracter des pathologies définissant le Sida, donc d'amoindrir ses chances de survie. C'est vraiment un mauvais calcul ! Ma conviction est donc que les patients doivent être dépistés précocement et pris en charge le plus tôt possible – car dépister seulement ne sert à rien. Il faut ensuite être en mesure d'assurer le suivi des personnes, une fois qu'on les a dépistées, sinon, ça ne sert à rien.

Dominique Blanc : On retiendra l'idée d'une piste de recherche : l'étude des séquelles des personnes qui ont été prises en charge tardivement.

Franck Barbier, AIDES, TRT-5 : Juste un mot sur l'idée d'une économie de traitement : on peut penser que des personnes qui commencent un traitement avec des CD4 très bas auront peu

d'opportunités de faire plus tard des arrêts de traitements, contrairement à celles qui auront été traitées plus tôt. Ce n'est donc qu'à très long terme qu'on pourra juger s'il y a une économie, ou pas, d'exposition aux traitements antirétroviraux.

Bernard, Actif Santé : Comment définissez-vous les migrants dans vos études ?

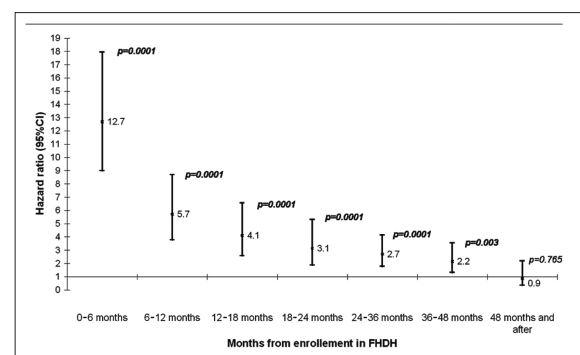
Murielle Mary-Krause : Dans le DMI2, la notion d'origine géographique n'existe pas. Nous n'avons qu'une variable qui s'appelle « voyage à l'étranger de plus de 6 mois depuis 1978 ». On s'est toutefois aperçu, avec l'étude VESPA, que les techniciens d'études cliniques s'en servaient pour indiquer l'origine géographique des personnes. La prise en charge tardive est communément associée aux migrants. Certes, ceux-ci sont concernés, mais ils ne sont pas les seuls : les plus à risque sont les populations âgées et les hétérosexuels. Il existe aussi une différence entre hommes et femmes, les premiers étant pris en charge plus tardivement que les secondes. C'est dû au fait qu'on propose aux femmes un dépistage de séropositivité – qu'elles acceptent ou non – au moment de leur grossesse, alors que les hommes sont plus difficiles à capter. Ainsi, si les femmes migrantes sont plus à risque que les femmes non migrantes, pour des causes diverses – accès tardif à l'hôpital, problèmes de langue... – les hommes dans leur ensemble sont pris en charge plus tardivement que les femmes, migrantes ou pas : il existe un problème d'accès aux soins des hommes en général. C'est encore pire chez les migrants, mais c'est vrai en général !

Maximeourniac : Vous avez évoqué dans votre conclusion les immunostimulants : faites-vous référence à l'IL2 (interleukine-2) ? Quelle pourrait être plus tard la place de l'IL2 dans cette population ?

Murielle Mary-Krause : Il existe des études sur l'IL2 aujourd'hui. Dans le DMI2, une personne réalise actuellement sa thèse sur l'impact de l'IL2. Elle cherche notamment à voir si la reconstitution immunitaire sous traitement et avec de l'IL2 est la même que celle qu'on voit sous traitement par antirétroviraux en combinaison hautement active sans rajout d'IL2. Je ne peux donc pas vous répondre complètement aujourd'hui, même si les études commencent à montrer que l'IL2 permet d'obtenir des résultats intéressants. L'IL2 semble être une piste pour permettre de remonter rapidement le taux de CD4 des personnes qui arrivent avec des taux très bas, afin d'éviter les infections opportunistes.

Je veux ajouter que je suis très attachée à la question des plus de 50 ans. A cet âge, on n'a pas la même reconstitution immunitaire que plus jeune. Donc si ces personnes arrivent tardivement à l'hôpital, c'est encore pire que pour les jeunes. Il est donc important de viser cette population et de faire en sorte qu'elles viennent à temps à l'hôpital. □

Évolution du risque relatif de décès associé à la prise en charge tardive à distance de la première visite enregistrée



Ajustement sur l'âge, le sexe, le groupe de transmission, la région, l'origine d'Afrique subsaharienne et la durée du diagnostic connu.

Résultats de l'enquête RETARD : facteurs associés au retard d'accès aux soins

Marcel Calvez, Laboratoire de sociologie et d'anthropologie, Université Rennes 2

Il existe très peu de données sur les caractéristiques sociales des personnes qui arrivent tardivement aux soins. Dans le cadre de l'enquête RETARD, l'équipe de M. Calvez s'est attachée à questionner des patients pris en charge tardivement sur leur rapport aux soins, leur entourage relationnel et leur niveau socioéconomique. Il en ressort des trajectoires diverses, voire opposées, qui obligent à renoncer à un modèle unique de l'accès tardif aux soins.

RETARD est une abréviation de « recours tardif aux soins ». Cette recherche a été menée dans le cadre des programmes de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). Qu'entend-on par « l'accès tardif aux soins » ? La définition clinique de l'accès tardif aux soins peut sembler simple, quoi qu'il existe des divergences sur le taux de CD4 pour le définir. Mais pour le sociologue, ces

critères cliniques ne suffisent pas, car ce ne sont pas ceux à partir desquels les patients se déterminent. Comme pour d'autres maladies – le cancer, par exemple – les patients n'ont souvent pas conscience d'être en retard. D'où la nécessité de combiner l'approche clinique – qui définit le retard – et le point de vue du patient, qui est déterminant si l'on veut mener des actions pour réduire ce retard.

Critères d'inclusion dans l'enquête

Ces critères sont :

- une première prise en charge hospitalière entre le premier octobre 1997 et le premier octobre 2003 ;
- un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ au moment de la première prise en charge (chiffre différent de la plupart des enquêtes qui admettent 200 CD4 comme critère). Ce chiffre a été choisi, parce que des cliniciens considéraient qu'en dessous de ce taux, l'efficacité des thérapies utilisées était moindre.

Beaucoup de patients n'ont pas su dire quel était leur taux de CD4 au début de leur prise en charge. Nous ne sommes pas en mesure de comparer nos résultats à ceux de l'étude VESPA. Il s'agit d'une population essentiellement issue d'hôpitaux d'Ile-de-France et d'un hôpital de province, choisie sur proposition du médecin (en fonction de l'aptitude supposée à répondre). Il faut donc considérer que cette enquête est moins représentative qu'illustrative des tendances actuelles.

Protocole d'enquête

Le protocole, assez lourd, repose sur un gros questionnaire de 260 questions en face à face. Sa spécificité est l'importance accordée au réseau relationnel, car l'hypothèse de travail de cette enquête était que, pour agir contre le retard au soin, il fallait comprendre dans quel contexte se trouvent les individus.

Population d'enquête :

- 267 personnes, 43 % de femmes et 57 % d'hommes.
- 64 % d'étrangers (dont 85 % nés en Afrique subsaharienne). 21 % des hommes et 44 % des femmes ne savent pas ou n'envisagent pas comment ils ont été contaminés. 38 % des hommes ont été contaminés lors de relations sexuelles avec d'autres hommes. Lorsque les personnes sont contaminées par voie sanguine, elles ont pu mettre en cause des pratiques médicales dans leur pays d'origine.

Découverte de la séropositivité

53,6 % ont découvert leur séropositivité lors d'un test de dépistage effectué suite à des symptômes. Un tiers des femmes l'a découverte au cours d'un examen de grossesse. Pour les personnes d'Afrique subsaharienne, 21 % ont été dépistées dans leur pays, 24 % moins d'un an après leur arrivée en France et 22 % plus de cinq ans après leur arrivée en France.

Les lieux de dépistage pour cette population en accès tardif

Il y a un effet de biais du fait de la population étudiée et du lieu de l'enquête. On note toutefois que le CDAG n'est pas un lieu de dépistage pour ces personnes : 52 % ont été dépistés à l'hôpital, 5 % de dépistages au CDAG. Les hommes nés en France ont aussi recours aux laboratoires de ville.

Deux groupes extrêmes apparaissent

- Des femmes de moins de 35 ans, originaires d'Afrique subsaharienne, faiblement diplômées, en situation précaire et récemment arrivées en France. Ce groupe représente le quart de la population de l'enquête et la moitié des femmes.
- Des hommes, nés en France, plus âgés (35 ans et au delà), majoritairement homosexuels, bien insérés socialement et économiquement. Ce groupe représente également un quart de la population de l'enquête et 40 % des hommes. On constate une grande précarité des conditions de vie chez les personnes nées en Afrique subsaharienne :
- 61 % ne vivent pas dans leur propre logement mais chez d'autres (une majorité de femmes) ;
- 70 % des femmes et 50 % des hommes ne sont pas en activité professionnelle au moment de l'enquête ;
- 30 % vivent en dessous du seuil de la pauvreté (des femmes majoritairement).

S'ajoutent à la précarité un isolement social et relationnel, une absence de communication sur la séropositivité – à la fois avec leur partenaire sexuel et dans leur entourage – et une amplification des peurs relatives au Sida.

Chez les hommes nés en France

94 % vivent dans leur propre logement, on note une bonne insertion professionnelle, des réseaux relationnels importants (famille, amis), pour 2/3 d'entre eux. Ils ont une appréhension raisonnable des risques de transmission et peuvent parler de leur séropositivité à leur entourage.

Qu'est ce qu'un accès tardif aux soins ?

Deux constats :

1. Des personnes accédant à l'hôpital à un stade clinique avancé : faible taux de CD4 ou pathologies indicatrices d'un Sida.
2. Comme pour d'autres maladies ce sont des personnes qui n'ont pas le plus souvent « conscience » d'être en accès tardif.

Deux nécessités :

1. Considérer l'accès tardif à partir de données cliniques.
2. Prendre en compte le point de vue du patient et ses modalités d'accès aux soins.

Conclusion

L'accès tardif aux soins renvoie donc à des trajectoires très différentes qui, selon nous, vont de pair avec des conceptions différentes de la maladie. Une première population perçoit le Sida comme un stigmata – on retrouve chez cette population des représentations qui prévalaient dans les premiers temps du Sida en France – et dénote une absence de réseau social de soutien. La seconde est dans une vision de chronicisation de la séropositivité, avec en même temps

une croyance dans l'efficacité des trithérapies ; quand les personnes se savent séropositives, elles adhèrent au traitement. Entre ces deux pôles, plusieurs éléments sont déterminants pour qualifier divers accès tardifs : la migration, le manque d'autonomie socio-économique, la force ou la faiblesse de l'entourage relationnel et le regard que les personnes portent sur elles-mêmes. En outre, cette enquête a mis en lumière

un phénomène spécifique : pour une part de cette population en accès tardif, la religion est un recours.

NB : Les données de l'enquête RETARD sur les personnes originaires d'Afrique subsaharienne en accès tardif sont résumées dans le BEH n°31-2006 (25 juillet 2006). □

Questions à Marcel Calvez

Question de la salle : Avez-vous des données sur le nombre de personnes qui ont été dans une démarche volontaire de dépistage ? Prenez-vous en compte, au-delà du seul réseau relationnel des personnes, les perceptions qu'elles ont des associations et des institutions ?

Marcel Calvez : Le recours au CDAG est très faible parmi la population de notre enquête. Il existe parmi la population de l'enquête un nombre très restreint d'hommes surdiplômés qui se sont fait dépister dans leur pays, qui viennent ensuite en France et entrent dans le dispositif d'accès aux soins. Une majorité de femmes se fait dépister dans le cadre des examens de grossesse.

La question du rapport aux associations a été posée dans le cadre de l'étude, puisqu'on étudiait le réseau relationnel. C'est naturellement parmi la population la plus socialement insérée que la participation associative est la plus importante.

Maxime Journiac : Vous dites que le CDAG dépiste très peu de séropositivité. Mais j'imagine que vous faites référence à la population de votre étude. On sait qu'une majorité des dépistages s'effectue en laboratoires privés et que le pourcentage de dépistages positifs est plus important en CDAG qu'ailleurs. Peut-être cette population a-t-elle des spécificités et n'est-elle pas en confiance vis-à-vis des CDAG. Je tenais à préciser ce point.

Marcel Calvez : Tout à fait. Il s'agit bien de cette population spécifique, qui accède tardivement au dépistage et aux soins, à partir de lieux institutionnels. Il y a donc matière à réfléchir à l'accès au dépistage de ces personnes.

Dominique Blanc : Pour se rendre dans un CDAG, ne faut-il pas déjà se sentir concerné, imaginer qu'on peut être à risque ?

Marcel Calvez : Oui, c'est un biais de l'enquête, qui étudie une population spécifique. Certaines de ces personnes accèdent aux soins par des biais institutionnels (hôpital, examen de grossesse). On est face à des personnes qui ne sont pas en capacité d'évaluer de façon pertinente les risques qu'elles encourent.

Michel Jeannot, volontaire à AIDES : Ce que vous dites sur les CDAG est très juste. Dans le 91, notre CDAG a choisi de se déplacer vers les gens, car les gens ne venaient pas vers nous. Nous allons dans les gares et rencontrons des populations d'Afrique subsaharienne.

Denis Mechali, Hôpital de Saint-Denis : L'hôpital de Saint-Denis compte à la fois un service de soins et un CIDAG

hospitalier. Une thèse a montré que, sur ces deux ou trois dernières années, 40 % des 2000 tests annuels étaient effectués par des migrants. Cela indique que les choses évoluent : il existe des migrants et migrantes qui font la démarche spontanée de se faire dépister. Le taux de séropositivité est de 2 % dans mon hôpital, soit de deux fois le taux de l'Ile-de-France. En revanche, 90% des séropositivités dépistées annuellement concernent des migrants.

Marcel Calvez : Je précise à nouveau que l'enquête RETARD porte sur des personnes en accès tardif. Cela génère donc des biais quant au lieu de dépistage.

Christine Barbier, médecin de santé publique à la DRASS Ile-de-France : Vous dites que les femmes se font dépister plus précocement que les hommes, parce qu'elles bénéficient d'un test au moment de la grossesse. Mais vous dites que seules 30 % des femmes de votre enquête se font dépister au moment de la grossesse. Qu'en est-il des autres ?

Vous évoquez le délai d'accès au dépistage. A-t-on des données sur ce qui se passe entre le moment du dépistage et celui de l'accès aux soins ? Ce n'est pas tout, en effet, de dépister, encore faut-il que les personnes puissent être suivies.

Marcel Calvez : De mémoire, 95 % de la population étudiée a un recours aux soins moins de trois mois après le dépistage. Cela signifie que le problème majeur est un problème de retard au dépistage. Quant aux femmes, celles qui ne sont pas dépistées tardivement au moment de la grossesse le sont dans une autre circonstance (apparition de symptômes...).

De la salle : Il paraît normal que seuls 5 % des dépistages effectués par la population de votre enquête se fassent en CDAG, puisqu'il s'agit d'une arrivée tardive aux soins, au moment de la découverte de symptômes. Mais sait-on pourquoi le dépistage est-il si tardif ? Avez-vous des données sur le recours des personnes au dispositif de soins avant le dépistage ? Les personnes vont-elles davantage aux urgences que chez un médecin de famille ? Eclairer ce point vous permettrait d'étayer davantage votre recommandation de développer le dépistage à l'hôpital.

Marcel Calvez : Nous n'avons pas posé la question du recours aux urgences. C'était manifestement une erreur. En ce qui concerne le recours aux médecins, on constate un moindre suivi des hommes. Certains médecins ont par ailleurs fait des propositions de dépistage à leurs patients, qui n'y ont pas répondu. □

Table ronde : État des lieux

Modération : Dominique Blanc (AIDES, TRT-5, Marseille)
et Marianne L'Hénaff (Arcat, TRT-5, Paris)

État des lieux : débat sur l'accès tardif aux soins

Participants :

- Marcel Calvez, Laboratoire de sociologie et d'anthropologie, Université Rennes 2 (Rennes)
- Murielle Mary-Krause, Inserm U270 (Paris)
- Patrice Massip, Centre Hospitalier de Purpan (Toulouse)
- Daniel Enrique Casalino, urgentiste et consultant dans le service de maladies infectieuses à l'hôpital Bicêtre (Paris)
- Didier Maille, responsable du service social du Comede (Paris)
- Pascal Chevit, responsable du bureau Sida de la DGS (Paris)

Marianne L'Hénaff : Je propose aux intervenants de commencer par exprimer leur point de vue sur les présentations faites.

Murielle Mary-Krause : On a beaucoup parlé des migrants, ce qui fait penser aux personnes d'Afrique subsaharienne; cependant, des migrants arrivent de l'Est aujourd'hui et cela va nous poser de nouveaux problèmes, de langue notamment... Les toxicomanes d'Europe de l'Est ne vont peut-être pas s'intégrer facilement dans nos programmes de substitution. Par ailleurs, on ne parle pas assez des homosexuels dans le débat. Ils ne se considèrent pas suffisamment à risque.

Pascal Chevit, responsable du bureau Sida de la DGS : Ce qui s'est dit confirme ce qui nous a conduit à faire du dépistage plus précoce l'une des priorités explicites du plan national 2005-2008 de lutte contre le Sida et les IST. C'est l'occasion de dire que nous nous situons dans un effort de rapprochement et peut-être un jour d'intégration des dispositifs de dépistage du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles. La situation épidémiologique et sociologique actuelle ne ressemble plus beaucoup à ce qu'elle était il y a quelques années. Cela suppose de la part de tous les acteurs de lutte contre le Sida une adaptation radicale, peut-être même une révolution intellectuelle. Ce n'est jamais facile, mais c'est absolument indispensable.

Patrice Massip : Une fois de plus, le VIH sert de révélateur à d'autres dysfonctionnements : les personnes concernées ne sont pas seulement en difficulté du fait du VIH, mais aussi du fait d'autres facteurs qui doivent être considérés.

Enrique Casalino, urgentiste et consultant dans le service de maladies infectieuses à l'hôpital Bicêtre : Je me suis souvent

demandé ce qui faisait venir une personne aux urgences, même si elle doit attendre des heures ... En matière d'accès aux soins, il y a les freins liés à la personne, comme le problème de la connaissance de ses propres droits, et celui lié à notre capacité à accueillir les patients à l'hôpital. J'ai été très sensible aux propos du Patrice Massip sur la nécessité d'avoir des équipes pluridisciplinaires autour du patient séropositif. Je pense que la réussite du dispositif implique d'aller au-delà des murs de l'hôpital. La répétition des propositions de dépistage, la persévérance, la multiplication des intervenants et des approches en réseau et la capacité à travailler avec les médecins de ville et les associations, permettront d'améliorer l'accès au dépistage. J'ai fait de la réanimation et parmi les personnes qui arrivaient dans ce service, beaucoup ne connaissaient pas leur séropositivité. Mais d'autres la connaissaient et n'avaient pourtant jamais voulu se faire soigner. Cela montre bien qu'il ne suffit pas de connaître sa séropositivité : il faut que le dispositif soit suffisamment attractif, que les personnes se fident et se sentent en confiance avec le système de soins.

Didier Maille, responsable du service social du Comede : Le Comede est un centre de promotion de la santé des exilés et des étrangers. Il fournit des soins en région parisienne (médecine générale et psychothérapie) et c'est un centre de ressources sur les questions de santé pour les étrangers. La problématique des étrangers va sans doute beaucoup revenir dans ce débat, compte tenu de la proportion importante d'étrangers en dépistage tardif et parce qu'on sait bien que le fait d'être étranger est souvent un facteur de vulnérabilité. L'actualité du droit des étrangers est à l'ordre du jour. Il y a les questions du droit au séjour et celles du droit à l'assurance maladie, sur lesquelles il y a beaucoup à dire.

Dominique Blanc : Avant d'entamer le débat avec la salle, je souhaite souligner qu'un ensemble de contradictions sont apparues. D'un côté, par exemple, la précarité sociale augmenterait la difficulté d'accès au dépistage, mais de l'autre, être RMIste serait protecteur, de même qu'avoir de multiples partenaires, des conditions considérées souvent comme des facteurs de vulnérabilité.

Je trouve par ailleurs qu'on n'a pas bien fait la part entre le dépistage tardif et le recours tardif aux soins. J'ai été interpellée par le fait que les toxicomanes présentent un risque supplémentaire de dépistage tardif, alors que ce sont des personnes très au fait des modes de transmission et des modalités de dépistage. Est-ce qu'il ne s'agit pas plutôt d'un recours tardif aux soins, lié aux immenses difficultés qu'elles rencontrent dans leur prise en charge ?

En outre, une enquête souligne que les femmes seraient moins vulnérables que les hommes, et une autre les fait apparaître dans l'un des deux groupes cités comme très vulnérables. Essayons de clarifier ces éléments en apparence paradoxaux et de dégager des pistes de réflexion et d'action.

Murielle Mary-Krause : Les RMIstes se voient proposer systématiquement un check-up complet (comme tout citoyen), qui comporte entre autre le dépistage de la séropositivité et ils l'utilisent. Donc, ce n'est pas le fait d'être précaire qui les protège, mais la possibilité d'accepter ce check-up.

Marcel Calvez : Je précise que dans l'enquête RETARD, une moitié des personnes dispose de revenus professionnels, 20 % ont des revenus sociaux de transfert (AAH, RMI, indemnités de chômage) et 20 % n'ont aucun revenu.

Claude Robin, médecin inspecteur de santé publique en Bourgogne : Monsieur Calvez, je n'ai pas bien compris dans quel sens les facteurs que vous mettez en avant font varier le recours tardif au dépistage tardif. En effet, j'ai l'impression que, lorsqu'on a un mauvais entourage relationnel et qu'on est africain, on arrive tardivement aux soins, mais qu'il en est de même quand on a un très bon entourage relationnel et qu'on est un homosexuel français.

Marcel Calvez : Je pense que votre formulation n'est pas exacte : vous établissez là une relation de causalité que je n'établis pas. Nous savons simplement qu'il existe des trajectoires très différentes de l'accès tardif. Il n'y a pas un modèle unique de l'accès tardif aux soins, il y en a plusieurs, dont deux trajectoires extrêmes : l'une se caractérise par l'intégration socioprofessionnelle, l'autre par l'absence d'insertion sociale et professionnelle. Il existe très peu de données sociales sur l'accès tardif aux soins et cette enquête en apporte.

Il existe plusieurs populations concernées et l'enquête nous a révélé une population pour laquelle la conception même de la maladie s'est transformée. C'est l'hypothèse, à creuser, de la chronicisation de la séropositivité. À l'inverse, il y a un autre type de population pour laquelle le Sida reste un stigmatisme tabou et dévalorisant. Entre ces deux trajectoires extrêmes, on trouve d'autres situations intermédiaires, notamment les hommes hétérosexuels métropolitains et les hommes originaire d'Afrique subsaharienne. Une

politique publique sur le thème de l'accès tardif ne peut donc pas être monolithique. Il n'y a pas un profil unique du malade en retard.

Marek Korzec, Sida Info Service, TRT-5 : J'ai entendu que les traitements étaient toxiques, et qu'ils avaient tué. C'est ce qu'on disait pour l'AZT. Mais il faut faire attention à ce qu'on dit. Aujourd'hui, le meilleur ami du séropositif et de son foie est son traitement. Il n'y a pas de mauvais traitement, plutôt une mauvaise manière d'utiliser les traitements. J'ai aussi entendu parler de l'IL2, qui serait une voie de salut pour le séropositif, mais pour l'heure, on ne sait rien de tout cela.

Patrice Massip : Je me suis peut-être mal exprimé, ou vous m'avez mal entendu. S'il y a un convaincu de l'efficacité des médicaments, c'est bien moi ! Je ne mets pas en cause l'efficacité des médicaments. Des personnes sont aujourd'hui vivantes grâce à eux. Mais il y a sans doute des traitements qu'on a mal utilisés. On n'a pas été parfaits. Aujourd'hui, j'utilise moins le Zérit qu'avant, parce qu'il a trop d'effets secondaires. De même tout reste à prouver en ce qui concerne l'IL2 : néanmoins devant la surmortalité de la prise en charge tardive, il faut tenter des choses. Quel travail de recherche fait-on pour ces personnes ? L'information doit être totale, il faut tout dire.

Norbert, volontaire AIDES Mulhouse : Dans l'enquête « RETARD », est-ce que les personnes connaissent l'existence du système de soins français ? Il y a peut-être un dysfonctionnement des CDAG qui n'instaurent pas de suivi après le dépistage. Est-ce que le véritable problème du dépistage tardif n'est pas celui de l'accès aux soins des personnes précaires qui vont à l'hôpital seulement quand quelque chose cloche ?

De la salle : Je suis doctorant à l'IEP de Grenoble. Ma thèse porte sur les contradictions entre politiques de l'immigration et politiques de lutte contre le Sida. Un Africain qui arrive d'Afrique connaît mal les institutions françaises. Il ne sait pas forcément qu'il n'est pas nécessaire d'avoir des papiers pour être soigné, ou que la police ne se cache pas derrière les médecins. À Grenoble, nous avons essayé d'aller voir les associations communautaires et les CDAG pour distribuer des affiches d'information.

Les lieux qui prennent en charge les populations précaires et migrantes souvent parlent peu du Sida.

Les politiques d'immigration ont des conséquences énormes sur les populations et le non recours aux soins. Une circulaire vient de paraître sur les conditions d'interpellation des étrangers dans les lieux publics. Il est écrit qu'ils peuvent être interpellés jusque dans les hôpitaux. S'ils prennent connaissance de ce risque d'interpellation, les étrangers n'iront plus à l'hôpital. Il y a un travail à faire à ce niveau. Je constate qu'il n'existe aucune relation entre ce que font respectivement le Ministère de la Santé et le Ministère de l'Intérieur. Dans les préfectures, il existe un écart important entre la loi et son application.

Dominique Blanc : Sachez que nous avons invité le Ministère de l'Intérieur, qui n'a pas souhaité venir. Cela rejoint entièrement votre remarque.

Alain Bruno, médecin inspecteur de santé publique à la DDASS de Paris : Dans l'enquête RETARD, vous mentionnez un groupe de personnes récemment arrivées en France. Il me semble qu'il faudrait les distinguer de celles qui sont arrivées depuis plus longtemps. Les premières sont concernées par une problématique spécifique, celle de la prise en charge de l'immigration récente, alors que les secondes témoignent d'autres problèmes liés à l'accès aux soins des étrangers en France. Les distinguer permettrait d'aider à comprendre ce qu'il faut faire pour améliorer la situation des uns et des autres.

Enrique Casalino : Vous avez raison, mais la question est de savoir si ce sont les patients qui doivent s'adapter à notre système de soins ou si c'est ce système qui doit s'adapter aux besoins des patients. Jusqu'à présent, on a considéré qu'il y avait une offre de soins et que les gens devaient frapper à la bonne porte. Or dans les années à venir, il va probablement falloir inverser ce concept : c'est le système qui doit s'adapter à ce que les gens en attendent. Il faut que les gens puissent se sentir en sécurité dans l'institution sanitaire et l'ensemble du système de soins (y compris donc avec les médecins généralistes qui ont un grand rôle à jouer).

Didier Maille : Le statut de l'étranger nouvellement arrivé en France est très particulier, mais les problèmes rencontrés par les étrangers ne concernent pas que les nouveaux arrivants. La politique globale de l'immigration en France est en cause. La circulaire du 21 février 2006 précédemment évoquée, qui ne fait que rappeler la Loi, est effrayante quand on la regarde dans le détail. Elle exprime la doctrine qui prévaut actuellement en matière de police de l'immigration et qui se donne pour priorité la lutte contre l'immigration illégale. La même chose prévaut en matière d'Assurance Maladie : bien que le système existe en droit, l'accès des étrangers (qui sont des entrants dans le système) à la protection maladie demeure extrêmement difficile. Plusieurs organisations de l'Observatoire du Droit à la Santé des Etrangers (ODSE) viennent de publier une lettre ouverte au Ministre de la Santé, car nous venons de découvrir que la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM-TS) a décidé de refuser l'accès à l'Assurance Maladie à tous les titulaires d'une autorisation provisoire de séjour (APS), dont bon nombre sont atteints de pathologies qui leur a permis d'obtenir cette APS. Le mélange de difficultés politiques et sociales rend l'accès aux soins très périlleux. Le statut d'étranger ne me semble pas être en soi un facteur de retard au dépistage, mais il fait partie des facteurs de vulnérabilité, au même titre que la pauvreté et la précarité. J'en profite pour dire à Monsieur Chevit que nous allons avoir besoin de la DGS pour discuter avec le Ministère de l'Intérieur sur les questions de droit au séjour et pour intervenir auprès de la CNAM-TS au sujet de cette nouvelle circulaire. Nous allons tous devoir nous mobiliser, alors même que s'élabore une réforme de la Loi sur l'immigration, pour que le droit de séjour pour raison médicale, qui avait été mis en danger dans les projets de Loi préparatoires, ne soit pas supprimé.

Marcel Calvez : Je précise que le statut d'étranger est un indicateur, ce n'est pas un facteur explicatif. Pour répondre à la question d'Alain Bruno, je signale que

nous avons demandé aux personnes interrogées, nées en Afrique subsaharienne, quand elles avaient eu connaissance de leur séropositivité. Or la date de 2002 apparaît comme charnière. Avant 2002, on observe que huit personnes sur dix ont connu leur séropositivité après leur année d'arrivée en France. Depuis 2002, il apparaît que deux personnes sur dix connaissaient leur séropositivité avant leur année d'arrivée en France, six durant l'année d'arrivée en France et deux après cette année d'arrivée. Nous n'avons pas les moyens d'expliquer cette différence et j'aimerais savoir ce qu'il s'est passé en 2002.

Pascal Chevit : Il me semble qu'il n'y a pas à s'étonner du fait que les personnes arrivant en prise en charge tardive ne se tournent pas davantage vers les CDAG, précisément puisqu'il s'agit de personnes dont la séropositivité n'est pas assumée ou envisagée. De même, pourquoi s'étonner de la proportion d'homosexuels nés en France dans cette population diagnostiquée tardivement, alors qu'elle est inférieure à celle des nouvelles contaminations de personnes homosexuelles en France ?

Je pense, contrairement à Monsieur Casalino, que notre système de santé n'a jamais cessé de s'adapter. Les CDAG, même hospitaliers, sont ainsi souvent installées en ville. De même, ces CDAG évoluent. Une expérimentation est actuellement menée avec l'Agence Nationale d'Accueil des Etrangers et des Migrations (ANAEM créée en 2003, ex OMI), sur les trois plateformes de la région parisienne : dans le cadre des visites médicales obligatoires effectuées dans les locaux de l'ANAEM, on fait en sorte que les étrangers nouvellement arrivés en France aient l'occasion d'entendre parler du VIH et des hépatites, ainsi que des possibilités de dépistage (cela reste bien sûr informatif et non obligatoire). L'expérience fonctionne bien et nous souhaitons l'étendre. Autre exemple d'évolution : un nouveau CDAG s'est créé en Isère, venant s'ajouter à deux autres ; à titre expérimental, les CDAG de l'Isère ont mis en place une initiative « hors les murs » dans les stations de ski pour aller à la rencontre des saisonniers, qui sont une population exposée.

Concernant les relations entre le Ministère de l'Intérieur et le Ministère de la Santé, il existe des relations de travail entre nous, mais il est clair que nos missions et préoccupations respectives ne sont pas strictement identiques. Selon les moments, les arbitrages se font dans un sens ou dans l'autre. Cela tient sans doute à la capacité de convaincre des professionnels concernés des deux côtés, mais aussi aux rapports sociaux et à la situation politique dans le pays, qui nous concerne tous, en tant que citoyens.

Pour ce qui est de l'actualité, et de la nouvelle réforme du projet de Loi sur l'immigration, le Ministère de la Santé n'est pas étranger au maintien dans la Loi des dispositions relatives aux étrangers malades et de leurs autorisations de séjour. Pour autant, nous ne sommes pas à l'abri d'un amendement parlementaire. En outre, il reste la question préoccupante des accompagnants d'étrangers malades, pour lesquels un durcissement n'est malheureusement pas à exclure.

Nous réalisons l'importance des problèmes de précarité et de pauvreté dans l'accès tardif, et la difficulté d'accéder particulièrement à la prévention, qui n'est pas une tradition dans ce pays. Nous sommes, au Ministère de la Santé,

Attention !

La fréquence des prises en charge tardives demeure élevée et est associée à un surcroît de décès, particulièrement important aux cours des six premiers mois de suivi :

Aucun progrès concernant ces deux aspects n'a été observé entre 1997 et 2002.

attentifs à faire prévaloir le respect de chaque personne malade, la nécessité de permettre à chacun, dans une visée individuelle, fût-il en situation irrégulière, d'accéder au dépistage et aux soins. Mais c'est aussi une préoccupation de portée collective : il n'est en effet dans l'intérêt de personne de dissuader des malades porteurs d'une infection transmissible d'accéder à la prévention et aux soins.

Il est de notre vocation de susciter des adaptations du système de soins, même s'il est déjà en constante évolution. L'un de nos objectifs est de voir dans quelles conditions l'on pourrait mieux intégrer le dépistage du VIH/Sida, porté par les CDAG et celui des infections sexuellement transmissibles, porté par les CIDIST (Centre d'Information et de Dépistage des Infections Sexuellement Transmissibles, ex-DAV, dispensaire anti-vénérien). L'adaptation va aussi passer par la transformation des anciens Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH), essentiellement hospitaliers, en Comités de Coordination Régionale de la lutte contre l'infection à VIH (COREVIH). Ces derniers ont pour objectif premier de faire travailler ensemble la totalité des partenaires qui agissent dans le champ du VIH : associations (entrée institutionnelle dans le dispositif suite aux lois de 2002 et 2004), professionnels de santé hospitaliers ou de ville, partenaires sociaux, médico-sociaux, etc.

Dominique Blanc : Pendant des années, le test de dépistage a été l'occasion de renforcer les comportements de prévention. Il y a de très nombreux lieux et vecteurs qui pourraient permettre de proposer de la prévention et de l'incitation au dépistage en plus de l'ANAEM et des CDAG : la médecine du travail, le « check-up » offert à tous ses assurés par la Sécurité Sociale, la lettre de l'Assurance Maladie, les gynécologues, les médecins traitants. Il est important que des moyens publics soient mis en œuvre pour s'adresser aux publics susceptibles d'arriver tardivement au dépistage et aux soins.

Par ailleurs, on a l'impression que les jeunes urgentistes n'ont plus les réflexes de reconnaissance des maladies opportunistes et le réflexe VIH, et que les vieux urgentistes négligent le problème, car ils pensent qu'on voit moins de Sida qu'avant. Est-ce vrai ?

Enrique Casalino : Notre formation médicale est très orientée vers la prise en charge des pathologies somatiques et pas sur la prévention. En outre, il y a 10 ans, on voyait 2 à 3 % des patients avec des infections opportunistes, voire davantage dans certains centres hospitaliers universitaires (CHU) de taille importante (jusqu'à 7-8 % des patients !). Les équipes étaient alors très expérimentées sur ces pathologies. Aujourd'hui, on a perdu le réflexe et notre problème majeur est la gestion quotidienne des effets indésirables des patients sous traitement, qui sont l'essentiel de ce qui arrive aux urgences en matière de VIH. La formation des jeunes médecins urgentistes a donc été beaucoup plus axée sur ce thème et moins sur les infections opportunistes. Le nombre d'heures de formation étant limité, des choix sont faits.

Patrice Massip : Les urgences ont trop de travail en ce moment. Ils ne peuvent pas tout faire. Il y a donc des erreurs de diagnostic. Heureusement, ce sont des problèmes rares, mais quand cela arrive, c'est lourd.

Fabrice Pilorgé : Dans quel endroit, à l'hôpital, les personnes sont-elles dépistées tardivement ? Les professionnels ont-ils suffisamment le réflexe de leur proposer le dépistage ? Lorsque le test est positif, la mise en relation avec le service d'inféctiologie se fait-elle bien ?

Le Conseil national du sida (CNS) travaille actuellement à la rédaction d'un rapport sur le dispositif du dépistage en France. Mais les rapports du CNS n'ont pas toujours été mis en application. Qu'est-ce que le Ministère envisage de faire sur le plan pratique, une fois les recommandations du CNS rendues ?

Maxime Journiac : La Loi Kouchner de 2002 et la Loi de santé publique de 2004 disent qu'il faut placer le patient au centre du système de soins. On s'aperçoit, quatre ans après, que ce n'est toujours pas fait. La réforme des Affections de Longue Durée (ALD) est catastrophique pour les nouveaux entrants dans le dispositif.

Les médecins généralistes en France ne posent jamais de questions aux patients sur leur sexualité. On ne peut donc pas se reposer sur eux pour faire de la prévention. De même, personne n'ira jamais parler des résultats de son test à un médecin du travail !

Dominique Blanc : Ce n'est pas ce que j'ai dit : je pense simplement que ces médecins peuvent fournir de l'information et faire de l'incitation au dépistage.

Maxime Journiac : Sida Info Service (SIS), où je travaille, est un gros prescripteur d'orientation vers les CDAG. Je suis ravi de savoir qu'un CDAG a ouvert en Isère, mais j'ai pu constater que plusieurs CDAG ont fermé, notamment dans les Hauts-de-Seine. Par ailleurs, je rappelle que la ligne de réponse en langue étrangère, qui existait à SIS, n'a pas marché : il n'y a pas eu de plan de communication, ni de budget affecté. Enfin, si les migrants sont concernés par la prise en charge tardive, il ne faut pas oublier les autres : il y a ces hommes et ces femmes plus âgés qui divorcent, reprennent une activité sexuelle et sont infectés. Par ailleurs, il faut s'interroger sur ce qui fait que des homosexuels arrivent tardivement aux soins, alors que cette communauté est celle qui a été la plus infectée en France. Tant qu'on n'aura pas compris quels mécanismes sont à l'œuvre, on ne pourra pas agir. Concernant les migrants, je ne comprends pas pourquoi il y a tant de déni dans des pays où l'incidence du VIH est si énorme et où, pourtant, il n'est pas possible de parler du VIH. Si on ne résout pas cette question, comment s'adresser à ces populations ?

Monique Gallet, cadre de santé à l'hôpital Tenon : Monsieur Casalino, vous avez raison de dire qu'on n'a pas beaucoup donné sa place au médecin généraliste dans l'infection à VIH. Je pense qu'on peut parler de sexualité avec un médecin généraliste. Il est plus facile pour les gens précaires d'aller aux urgences, et beaucoup de personnes n'ont toujours pas de médecin traitant. Pourtant il faut donner sa place à chaque professionnel : il y en a de bons partout, dans toutes les catégories.

Jean-Louis Millet, Chrétiens et Sida : Ne faudrait-il pas mettre un coup d'accélérateur sur l'externalisation des CDAG ? Pourquoi ne pas avoir des camions de dépistage (comme cela existait pour la tuberculose) : cela me paraît très important. Certains CDAG sont fermés ou ralentis au mois d'août : ils devraient aller à la rencontre des gens sur leur lieu de vacances. Je m'adresse là davantage à Murielle Mary-Krause et à Marcel

Calvez : sait-on si les personnes dépistées tardivement ont eu des occasions manquées de dépistage ? Avez-vous étudié ce phénomène ? Si ce n'est pas le cas, il faudrait y songer, pour savoir si et où il y a des défaillances, et comment y remédier.

Nordine Frizi, Aides Marseille : Il est très important de pouvoir accompagner les personnes qui connaissent mal le système de soins en France, pour qu'elles puissent être prises en charge correctement, et sans se décourager. Les recommandations de prévention ne peuvent pas s'adresser qu'aux personnes séropositives, sinon cela aggrave la discrimination. Pour les personnes migrantes en France, les discriminations se surajoutent : on est discriminé quand on est séropositif, mais on l'est encore plus quand on est migrant, et plus encore quand on est une femme migrante. Je crois qu'il y a lieu de s'inquiéter des conséquences à venir de la réforme de la Loi sur l'immigration, entre autres sur la prévention.

Je m'étonne que Monsieur Chevit tienne à rappeler que l'hôpital s'est amélioré depuis deux cents ans. Le contraire serait dramatique ! Vous n'avez pas répondu aux questions précises posées par la salle, notamment celle du rôle d'interface entre la DGS et le ministère de l'intérieur, comment déjouer les pièges qui nuisent à la prévention....

Pascal Chevit : Nous nous réjouissons que le CNS travaille sur le thème du dépistage : nous avons conscience que c'est une priorité, et qu'il faut que les choses évoluent dans ce domaine. Nous allons être auditionnés par le CNS sur ce sujet et nous réfléchissons à d'autres axes de travail avec le CNS. Je ne peux pas vous dire aujourd'hui quel usage sera fait des conclusions de cet organe consultatif, puisque celles-ci ne sont pas encore rendues.

Nous avons vérifié la situation des CDAG dans chacun des départements de France et d'Outre-Mer. Il y a en France un seul département qui compte depuis le premier janvier 2006 un CDAG de moins qu'avant cette date : la Seine-et-Marne. Ce département a réorganisé son dispositif : une consultation a disparu, mais la disposition géographique des CDAG a été revue pour être plus harmonieuse sur le territoire et le temps d'ouverture des CDAG a été multiplié par trois. Ne nous trompons donc pas de combat. □



Quelle prise en charge ?

Modération : Maxime Journiac (SIS, TRT-5, Paris)
et Franck Barbier (AIDES, TRT-5, Paris)

Prise en charge tardive : traitements et suivi médical recommandés

Sophie Matheron, Hôpital Bichat – Claude Bernard (Paris)

Quelles stratégies proposer dans le cadre d'une prise en charge tardive ? Cette présentation concerne les patients adultes, hors femmes enceintes. Elle évoque les conséquences du caractère tardif de la prise en charge et les facteurs prédictifs de son efficacité, ainsi que quelques recommandations sur les traitements et le suivi. La prise en charge tardive est un phénomène conséquent : 27 % des cas de Sida surviennent chez des patients non traités. Le risque de prise en charge tardive concerne des populations particulières, ainsi les étrangers, avec un risque relatif 1,8 fois plus élevé par rapport aux Français. Tout cela résulte d'un retard au dépistage et d'un retard aux soins. Si l'on peut intervenir sur le retard au soin, il est plus difficile par définition d'intervenir sur le retard au dépistage ; pour rappel, 51% des personnes dépistées le sont au stade Sida ou avec des CD4 < 200 et cette tendance semble s'accroître d'année en année.

Les conséquences d'une prise en charge tardive

Le patient est pris en charge alors qu'il présente un déficit immunitaire très sévère et donc un risque d'infections opportunistes. Ce sont ces infections opportunistes qui régissent le pronostic à court terme : elles impliquent que l'on fasse le bon diagnostic, la nécessité d'un traitement curatif urgent, ainsi que la nécessité d'une prophylaxie des infections opportunistes, après un premier traitement curatif (prophylaxie secondaire) ou avant la survenue de nouvelles infections opportunistes (prophylaxie primaire).

Les infections opportunistes constituent le problème prioritaire de la prise en charge tardive.

Deuxième conséquence de la prise en charge tardive, la charge virale plasmatique élevée, qui est un facteur prédictif capital de l'efficacité du traitement à long terme. En cas de prise en charge tardive, il y a une conséquence sur la survie, c'est-à-dire un risque de mortalité sous traitement très élevé, particulièrement dans les six premiers mois, et une conséquence bien sûr, sur le choix des molécules et les effets du traitement antirétroviral. La question se pose de la façon suivante : devant un déficit immunitaire sévère, quelle est l'urgence du traitement antirétroviral ? Quelle est l'urgence de la prise en charge des infections opportunistes ? Quelles molécules, à la fois pour les infections opportunistes et pour l'infection à VIH/Sida, va-t-on choisir pour que le traitement soit le plus efficace possible, mais aussi bien toléré, bien « observé » ? Et comment mettre en place le suivi de ces patients en tenant compte de leur spécificité, c'est-à-dire un déficit immunitaire sévère ?

Risque de mortalité

Plusieurs études montrent un risque de mortalité plus élevé après la mise sous traitement chez des patients pris en charge tardivement. Les données du DMI2 montrent un risque relatif de mortalité 16 fois plus élevé à six mois pour des patients qui ont moins de 200 lymphocytes CD4.

Finalement il y a une indication thérapeutique rapide, voire urgente. Mais on ne peut pas faire l'économie de l'annonce du diagnostic, et de l'instauration d'un traitement, la priorité étant de traiter les infections opportunistes à condition qu'elles soient accessibles à un traitement curatif, avec une évaluation de l'efficacité de ce traitement et une évaluation de la tolérance, au bout de 3 à 4 semaines. En clair, cela signifie que l'on commence par traiter les infections opportunistes présentes, mais aussi en préventif pour celles qui n'ont pas encore eu lieu. L'efficacité et la tolérance de ces traitements doivent être évaluées. Ensuite on commence un traitement antirétroviral (sinon on ne sait pas à quel médicament attribuer une intolérance éventuelle et on expose la personne à un risque d'IRIS, cf page 23). Je pense vraiment qu'il faut respecter cette séquence, sauf en présence d'une infection opportuniste pour laquelle il n'y a pas de traitement connu, et pour laquelle la seule amélioration attendue est celle due à la trithérapie elle-même. Quand on choisit le traitement antirétroviral, il faut faire attention aux interactions médicamenteuses, surtout sur la question des toxicités additives. Ensuite, il faudra surveiller la tolérance clinique et l'observance.

On a tout intérêt à être dans la rapidité, certes, mais on ne peut pas sacrifier la préparation au traitement, c'est-à-dire initier le traitement antirétroviral comme on le recommande dans

toutes les autres situations, dans le calme : le calme psychologique, le calme médical (contrôle des infections opportunistes) et le calme médicamenteux, c'est-à-dire avoir le moins possible d'interactions médicamenteuses, de toxicité additive et de problèmes de tolérance.

Finalement, on s'aperçoit que cette séquence parfaitement logique ne correspond pas à la pratique, si l'on observe les bases de données françaises. Chez des patients qui ont un déficit immunitaire sévère, le traitement antirétroviral est plus rapidement mis en route que chez d'autres patients. Et chez un quart des patients qui ont moins de 200 CD4 ou sont déjà au stade de Sida au moment du diagnostic, il n'y a pas de prophylaxie des infections opportunistes dans les quatre mois entourant la prescription du traitement antirétroviral. Cela veut dire qu'il faut travailler à assurer cette séquence.

Efficacité de la prise en charge

Quels sont les facteurs prédictifs de l'efficacité de la prise en charge médicale et thérapeutique ? D'abord, la prise en charge des infections opportunistes, nous venons de le voir. Ensuite, il y a des facteurs prédictifs de la progression clinique sous trithérapie : le taux de CD4 et la charge virale au moment de l'instauration du traitement antirétroviral, et enfin le traitement en lui-même. Le meilleur facteur prédictif, c'est la puissance de la trithérapie donnée, donc la réponse virologique et immunologique et sa durabilité, qui est souvent fonction de la réponse initiale (3 à 4 mois après la mise sous traitement). La tolérance du traitement, la préparation au traitement, l'adhésion du patient au traitement et son observance sont également des facteurs prédictifs de la progression de la maladie.

On sait que le risque de progression vers le Sida ou le décès sous traitement est fonction des CD4. On peut considérer les CD4 au début du traitement (J0), ou à 6 mois, ou le gain de CD4 généré par la mise sous traitement. Je pense qu'il est plus important de parler du gain de CD4, qui va être prédictif de la réponse à long terme.

Quand on regarde le taux de CD4 obtenu sous trithérapie dans trois cohortes européennes, on constate que l'augmentation de CD4 par rapport à J0 s'observe, quel que soit le niveau de CD4 à J0. Chez les patients vraiment immunodéprimés, on obtient à 6 mois une augmentation de 100 CD4. Et on attend chez ces patients une augmentation de 20 à 30 % à 6 mois et de 30 à 50 % à 12 mois. Toutes les stratégies mises en place visent à augmenter le pourcentage de patients qui vont avoir plus de 200 CD4 à terme.

La charge virale est le meilleur facteur pronostic de la réponse au traitement. En fonction de la charge virale à J0, la réponse CD4 sera modulée. Avec des patients qui ont un déficit immunitaire sévère et une charge virale élevée, le plus important pour la réponse à long terme, c'est d'obtenir très vite une diminution de la charge virale, à 3 mois et à 6 mois. Ce qui joue sur la réponse immunitaire initiale et à terme et donc, sur la progression clinique. Bien sûr le pronostic est meilleur si la charge virale est inférieure à 100 000 copies/mL (soit 5 log) au moment de l'instauration du traitement.

Finalement, ce qui est prédictif de la réponse immunovirologique en termes de durée de réponse et d'intensité, c'est la réponse virologique initiale : c'est-à-dire, avoir une diminution de la charge virale d'au moins 1 log à 1 mois, atteindre l'indéteçtabilité au seuil de 400 copies/mL à 3 mois et d'avoir moins de 50 copies/mL à 6 mois. Il faut avoir un traitement parfaitement efficace virologiquement, qui soit aussi bien pris et sans interactions.

Les recommandations 2004, et probablement celles de 2006, insistent et insisteront sur le choix du traitement initial ; son objectif est de rendre la charge virale indéteçtable le plus vite possible, pour que cela se maintienne le plus longtemps possible. Ce traitement doit être puissant, avec au moins 3 médicaments d'administration simple et bien tolérés. C'est évident, mais encore faut-il le dire.

La recommandation actuelle est de prescrire 2 analogues nucléosidiques et 1 inhibiteur de protéase boosté. Même si des études montrent que, chez des patients pris en charge à un stade tardif, il n'y a pas de bénéfice évident à donner 2 analogues nucléosidiques et 1 inhibiteur de protéases par rapport à 2 analogues nucléosidiques associés à 1 analogue non nucléosidique comme l'efavirenz (Sustiva®). Des stratégies évaluées chez des patients pris en charge tardivement, dites d'induction-maintenance, vont dans le sens de mes propos : obtenir très vite une réduction la plus importante de la charge virale. C'est l'objectif d'avoir un traitement antirétroviral renforcé à la phase initiale, puis de passer, après atteinte de l'indéteçtabilité à moins de 50 copies/mL, à une trithérapie classique.

Les essais d'induction-maintenance lors d'une prise en charge tardive

Des essais évaluent ces stratégies, mais une question éthique spécifique se pose avec les patients menacés par les infections opportunistes : on ne peut tester chez ces patients des stratégies antirétrovirales qu'après avoir assuré une prise en charge des infections opportunistes, et uniquement si elles permettent une réduction maximale de la charge virale.

Citons parmi ces essais d'induction-maintenance, l'essai ACTG 384 : une quadrithérapie (AZT, 3TC, efavirenz, nelfinavir) dans la phase initiale, suivie d'une trithérapie (AZT, 3TC, efavirenz). Dans cette étude, il n'a pas été montré de supériorité de la quadrithérapie, mais l'inhibiteur de protéase utilisé (nelfinavir) n'est pas optimal, et les patients étaient finalement peu avancés (278 CD4 en moyenne à l'entrée).

Une autre étude publiée en 2003 a étudié plusieurs combinaisons thérapeutiques en stratégie d'induction :

- 2 analogues nucléosidiques + indinavir + nelfinavir, ou
- 2 analogues nucléosidiques + indinavir, ou
- 2 analogues nucléosidiques + indinavir + efavirenz.

Finalement, il y a une incidence plus élevée d'effets secondaires avec les traitements qui associent le plus de classes thérapeutiques différentes, et la réponse CD4 n'est pas différente avec ces 3 combinaisons.

Dans cet essai, les inhibiteurs de protéases étaient malheureusement non boostés, et donc peu puissants.

Et puis il y a un essai ANRS qui commence, APOLLO, incluant des patients qui reçoivent :

- soit une trithérapie simple (Truvada® + Sustiva® ou Truvada® + Kaletra®)
 - soit la même trithérapie en association avec Fuzeon® (T20) pendant les 6 premiers mois de traitement.
- Les patients inclus ont moins de 150 CD4/mm³ à l'inclusion. La stratégie se base sur des études effectuées chez des patients pré-traités, pour lesquels on montre qu'il y a un bénéfice à l'ajout du T20 en stratégie d'induction, y compris en présence d'un déficit immunitaire sévère, moins de 50 ou de 100 CD4/mm³.

APOLLO correspond à l'objectif « puissance de la réponse initiale ». Une autre chose qui est importante dans les stratégies mises en place, c'est l'adhérence. On peut certes donner des associations avec trois classes thérapeutiques, mais si les patients n'arrivent pas à prendre correctement les traitements ou n'y adhèrent pas, parce qu'ils ont des effets secondaires purement cliniques mais invalidants, on n'aura pas de puissance virologique.

Si l'on choisit bien les trithérapies déjà disponibles, si l'on fait attention aux interactions médicamenteuses, si on revoit le malade et si on choisit la trithérapie au cas par cas en fonction du profil de chaque patient, on peut avoir une efficacité. Les stratégies d'induction-maintenance ont un rationnel parfaitement logique et il faut les évaluer.

Le suivi

La surveillance doit être renforcée, car le risque de mortalité est plus élevé dans les six premiers mois, car il existe des toxicités additives des traitements antirétroviraux et de ceux des infections opportunistes, ainsi que des problèmes d'observance évidents à cause de l'accumulation des médicaments et un risque de syndrome de reconstitution immunitaire

sous traitement efficace (cf p 23). La surveillance est clinique et biologique, elle doit être extrêmement rapprochée à la phase initiale...

Souvent cette surveillance doit se faire dans le cadre d'une hospitalisation au moins pendant le premier mois, avec un bilan à J8, à J15 et ensuite une fois par mois pendant les trois premiers mois. □

Questions à Sophie Matheron

Un mot sur la prise en charge tardive des femmes enceintes ?

Ca concerne beaucoup de patientes, en métropole, surtout des migrantes et des femmes en grande précarité. Si la femme arrive au dernier trimestre de la grossesse, on propose un test rapide avec son consentement. S'il est positif, il faut initier un traitement très puissant et rapidement efficace (standard : AZT + 3TC + Kaletra puis perfusion d'AZT au moment de l'accouchement, et éventuellement un traitement à l'enfant après concertation pluri-disciplinaire).

Un mot sur la prise en charge tardive, en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ?

Evidemment, chez un patient nouvellement pris en charge, il faut penser à rechercher une co-infection par le VHC ou le VHB. Connaître ces statuts est important pour le choix des antirétroviraux.

En cas d'hépatite, a priori, on ne choisira pas une trithérapie contenant un analogue non nucléosidique, à cause de son hépatotoxicité : on préférera donc un inhibiteur de protéase boosté, en veillant toutefois à sa tolérance et à l'observance. Si le patient est co-infecté par le VHB, je ne suis personnellement pas persuadée qu'il faille d'emblée donner un traitement efficace sur les deux virus... C'est un choix à adapter au cas par cas. □

Interactions médicamenteuses entre médicaments du VIH et des infections opportunistes

Bruno Lacarelle, Fédération de Pharmacologie, Hôpital La Timone (Marseille)

La gestion des interactions médicamenteuses fait partie des critères de choix lors de la mise en place d'un nouveau traitement. Bruno Lacarelle fait le point sur cette problématique complexe.

Classification des interactions médicamenteuses

Il existe deux sortes d'interactions, des interactions pharmacodynamiques et des interactions pharmacocinétiques. Les interactions pharmacodynamiques sont rarement observées avec les antirétroviraux en dehors de quelques interactions

aujourd'hui bien connues comme, par exemple, l'interaction entre la ribavirine et l'AZT.

Les interactions pharmacocinétiques posent, elles, plus de problèmes et sont plus fréquentes. Elles modifient les concentrations des molécules administrées, que ce soit des antirétroviraux ou des molécules associées. Nous considérons qu'une interaction est cliniquement significative lorsque la variation conduit à une modification des concentrations

de plus ou moins 30 %. Ces interactions pharmacocinétiques sont excessivement complexes et difficilement prévisibles. En moyenne, il est possible de les gérer, mais, pour un patient donné, il est difficile de prévoir si cette interaction sera présente ou non. Plusieurs mécanismes d'interaction existent, nous nous arrêterons plus particulièrement sur deux d'entre eux.

Mécanismes des interactions médicamenteuses : absorption

Le premier grand mécanisme concerne l'absorption des médicaments. Très souvent, les interactions se produisent avec des médicaments anti-acides ou inhibiteurs de la pompe à proton ou anti-H₂, tous les médicaments utilisés pour corriger l'acidité gastrique. Ces médicaments augmentent le pH intra-gastrique et modifient l'absorption de certaines molécules, celles qui ont besoin d'un pH donné pour être correctement résorbées comme l'atazanavir, par exemple. Ce genre d'interaction est compliqué parce que le pH intra-gastrique est modifié de façon variable d'un patient à l'autre, elle existe en moyenne mais est absente chez certains patients. Par ailleurs, cette interaction est aujourd'hui bien connue avec l'atazanavir, mais elle est absente avec d'autres molécules comme, par exemple, le lopinavir, principe actif du Kaletra® et le fosamprenavir principe actif du Telzir®. Enfin, signalons que la P-gp, une protéine de transport, peut également avoir un impact sur la résorption des médicaments et être impliquée dans certaines interactions médicamenteuses.

Mécanismes des interactions médicamenteuses : métabolisme

Le deuxième grand mécanisme concerne les interactions au niveau du métabolisme hépatique. D'une façon générale, les inhibiteurs de la protéase et les analogues non nucléosidiques de la reverse transcriptase sont métabolisés par des cytochromes P450. Il en existe de nombreux mais un seul nous intéresse plus particulièrement : c'est le cytochrome 3A4 (CYP 3A4). Il nous intéresse parce qu'il est inductible, cela signifie que son activité peut augmenter sous l'influence d'autres médicaments. Or, cette augmentation d'activité diminue les concentrations de certains médicaments et donc, théoriquement, leur efficacité. Ce phénomène d'induction enzymatique est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Tout se passe au niveau du foie. Or, d'un patient à l'autre, il existe des variations génétiques et des variations liées aux possibles pathologies hépatiques. Le CYP3A4 peut, par ailleurs, être inhibé. C'est alors le phénomène inverse qui est observé : la concentration augmente et donc la toxicité risque également d'augmenter. Il faut cependant faire attention : l'inhibition peut être quelque chose de très favorable, c'est d'ailleurs ce que nous faisons lorsque nous « boostons » les traitements. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A4 et c'est bien un phénomène d'inhibition que nous recherchons en « boostant » le traitement. Ce phénomène d'inhibition est également variable d'un patient à l'autre. La liste ci-contre énumère les médicaments métabolisés par les CYP3A4.

Médicaments substrats des CYP3A4

Alprazolam (anxiolytique)
Atazanavir (ARV)
 Atorvastatine (hypolipémiant)
Amprénavir (ARV)
 Carbamazépine (anti-épileptique)
 Cisapride (anti-reflux)
 Clonazépam (anxiolytique)
 Cyclophosphamide (anti-cancéreux)
 Ciclosporine (anti-rejet de greffe)
 Dapsone (antibiotique)
Efavirenz (ARV)
 Etoposide (anti-cancéreux)
 Erythromycine (antibiotique)
 Ifosfamide (anti-cancéreux)
 Imipramine (anti-dépresseur)
Indinavir (ARV)
 Itraconazole (anti-fongique)
 Kétoconazole (anti-fongique)
Lopinavir (ARV)
 Losartan (anti-HTA)
 Lovastatine (hypolipémiant)
 Miconazole (anti-fongique)
Nelfinavir (ARV)
Névirapine (ARV)
 Paclitaxel (anti-cancéreux)
 Prednisone (corticoïde)
 Quinine (anti-paludéen)
 Rifampicine (anti-tuberculeux)
Ritonavir (ARV)
Saquinavir (ARV)
 Sertraline (anti-dépresseur)
 Sildénafil (Viagra®)
 Tacrolimus (anti-rejet de greffe)
 Tamoxifène (anti-cancéreux)
Tipranavir (ARV)
 Triazolam (somnifère)
 Vinblastine (anti-cancéreux)
 Vincristine (anti-cancéreux)
 Vérapamil (anti-HTA)

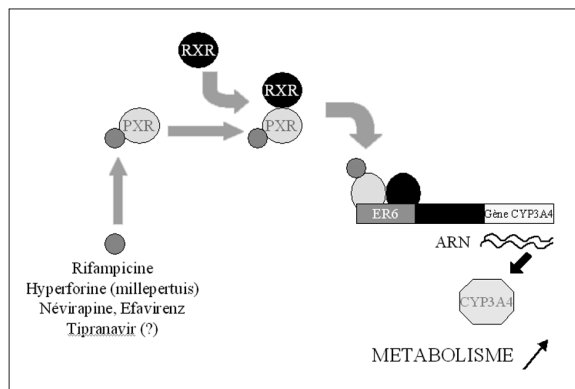
Les molécules en caractères gras sont des antirétroviraux largement prescrits dans le traitement du VIH. Les autres molécules, par exemple, sont des hypolipémiants, l'atorvastatine et la lovastatine. Nous retrouvons également des médicaments antifongiques qui peuvent être utilisés dans certaines infections fongiques. La liste montre également des immunosuppresseurs, or, aujourd'hui, un certain nombre de patients vivant avec le VIH ont bénéficié de transplantations hépatiques ou rénales et cela peut poser problème. Enfin, nous voyons aussi des antibiotiques. De nombreux médicaments sont donc métabolisés par le CYP3A4, ce qui signifie que de nombreux risques d'interactions médicamenteuses existent et que ces interactions sont variables d'un patient à l'autre.

Phénomène d'induction du cytochrome 3A4

Le schéma qui suit représente le phénomène d'induction du CYP3A4. Les médicaments comme la rifampicine, utilisée contre la tuberculose, la névirapine, l'éfavirenz et

probablement le tipranavir, utilisés dans le traitement de l'infection à VIH, peuvent jouer le rôle d'inducteurs enzymatiques. Ces médicaments se lient à un certain nombre de récepteurs et créent ainsi un complexe qui active un gène. L'activation de ce gène entraîne une augmentation de la synthèse de l'enzyme CYP3A4 et donc une augmentation du métabolisme. Ce schéma montre que l'induction enzymatique a un lien avec la régulation de l'expression des gènes. Ce schéma illustre également que tous ces récepteurs sont variables d'un patient à l'autre, donc ce phénomène est plus ou moins important d'un patient à l'autre.

Schéma d'induction du cytochrome 3A4



Phénomène d'inhibition du cytochrome 3A4

L'inhibition est un mécanisme différent. C'est une compétition entre substrats communs d'une même enzyme : deux médicaments, qui ont la même enzyme, vont entrer en compétition. L'un va empêcher le métabolisme de l'autre. Prenons l'exemple du ritonavir. Il a plus d'affinité pour l'enzyme CYP3A4 que, par exemple, la simvastatine, donc cela va diminuer le métabolisme de cette molécule, augmenter sa concentration plasmatique et, théoriquement, augmenter sa toxicité.

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement de la pathologie VIH, il existe de nombreux inhibiteurs du CYP3A4 (voir ci-dessous), que ce soit des inhibiteurs de protéases ou, par exemple, des antifongiques.

Atazanavir, amprénavir, clarithromycine (antibiotique), érythromycine (antibiotique), fluconazole (anti-fongique), fluoxétine (anti-dépresseur), fluvoxamine (anti-dépresseur), **indinavir**, itraconazole (anti-fongique), jus de pamplemousse, kétoconazole (anti-fongique), **lopinavir**, métronidazole (anti-parasitaire), miconazole (anti-fongique), **nelfinavir**, quinine (anti-paludéen), **ritonavir(+++)**, **saquinavir(+/-)**, **tipranavir**.

Insistons particulièrement sur le fait qu'induction et inhibition vont dans des sens contraires. Il est évident que l'un augmente les concentrations, l'autre les diminue, mais au plan moléculaire le mécanisme est complètement différent. Il faut donc cesser de dire que si nous donnons un inhibiteur et un inducteur leurs effets s'annulent. C'est complètement faux. Cela peut s'avérer juste si nous tenons compte de la moyenne des résultats mais pour un patient bien particulier cette déduction peut s'avérer fautive. Dans un certain nombre de cas, l'induction l'emporte, dans d'autres, c'est le phénomène d'inhibition qui prend le dessus.

Variabilité des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont extrêmement variables. Prenons l'exemple du tipranavir (Aptivus®), la dernière anti-protéase mise sur le marché. Des essais d'association de tipranavir avec les autres inhibiteurs de protéases (IP) ont été menés. Dans tous les cas de figure, le tipranavir diminue les concentrations des autres IP mais cette diminution est variable : avec l'amprénavir, la diminution est de 55 %, avec le saquinavir, elle est de 78 %. Selon la molécule choisie, les phénomènes sont donc extrêmement variables. Ensuite, cette diminution peut diverger d'un patient à l'autre, par exemple, avec le Kaletra® (lopinavir + ritonavir en booster), chez certains patients, nous n'observons que 30 % de diminution alors que chez d'autres elle atteint 70 %. Concrètement, cela signifie que si nous administrons de l'Aptivus® avec du Kaletra®, chez certains patients l'interaction serait minime tandis que chez d'autres elle serait très importante.

Un certain nombre de travaux récents sur ces interactions avec des double IP ont été exposés à la CROI à Denver. Des exemples concernant les associations d'atazanavir avec les autres IP y étaient montrés. L'étude révélait que l'association atazanavir – lopinavir (Kaletra®), était a priori bénéfique mais, attention, l'essai portait sur des volontaires sains, il reste à confirmer le même effet sur des patients VIH. Cette association augmenterait les concentrations d'atazanavir. L'association saquinavir-atazanavir semble également intéressante chez le volontaire sain, les concentrations restent efficaces mais c'est à confirmer chez les patients VIH. Par contre, si nous observons l'association atazanavir – fosamprenavir – attention, sans boost par le ritonavir – l'essai montre que cela augmente la concentration de fosamprenavir, mais diminue celle de l'atazanavir, donc, a priori, mieux vaut éviter cette association.

Conclusion

Il existe donc de nombreux risques d'interactions médicamenteuses entre les molécules antirétrovirales. Ces interactions ne sont pas toujours néfastes, elles peuvent même être bénéfiques. Elles sont très variables de par leur mécanisme, en fonction de la molécule, mais également selon le patient. Il est, par ailleurs, extrêmement difficile d'étudier ces interactions puisque le modèle de choix est le volontaire sain mais, il y a très peu de rapport entre un volontaire sain et un patient

vivant avec le VIH surtout si la pathologie est avancée. Nous pourrions dire qu'il faut faire des études chez le patient VIH mais une bonne étude d'interaction médicamenteuse implique l'utilisation d'un placebo ce qui est impossible à faire avec des patients VIH. En pratique, malheureusement, les bonnes solutions n'existent donc pas.

Devant cette complexité et la multiplicité des interactions médicamenteuses, il est important de les étudier au cours de leur développement. Aujourd'hui, le tipanavir est sur le marché et de nombreuses études d'interaction ont déjà été faites. Il en sera de même pour les molécules qui arriveront dans les prochaines années. Reste la question des interactions entre plus de deux molécules, or dans cette pathologie, trois molécules, au minimum, sont associées. « Quand on associe deux molécules, on sait très bien ce que l'on fait, à partir de la

troisième, on ne sait plus » disait Pierre Simon, pharmacologue de la Pitié il y a vingt ans. Malheureusement, la situation n'a pas beaucoup changé. En attendant une évolution, il est essentiel de respecter les résumés des caractéristiques des produits. Trop de médecins bricolent en se disant qu'ils ont fait cela avec succès pour un patient et donc le répètent pour tel autre. Cela ne suffit pas. Il faut relire les résumés des caractéristiques des produits qui sont dans le Vidal et sur le site de l'agence européenne du médicament (www.emea.eu.int). Enfin, nous avons la chance en France de pouvoir faire le suivi des concentrations plasmatiques (dosage dans le sang des médicaments). Cet examen est accessible relativement facilement et remboursé par la Sécurité Sociale donc il faut largement s'en servir pour gérer au mieux ces interactions médicamenteuses. □

La parole au public : questions à Bruno Lacarelle et Sophie Matheron

Franck Barbier, TRT5, AIDES, Paris : Avant de donner la parole à la salle, j'ai deux petites questions pour Bruno Lacarelle. Au sujet des infections opportunistes fréquentes, nous avons abordé essentiellement la tuberculose avec la rifampicine mais il y a aussi la question des lymphomes car j'ai vu, dans la liste des médicaments substrats des cytochromes, des anticancéreux, tels que vinblastine, vincristine, qui sont prescrits en cas de lymphomes, en existe-t-il d'autres en remplacement ?

Bruno Lacarelle : Il existe effectivement des anticancéreux métabolisés par le CYP3A4 et cela pose théoriquement un problème qui n'est pas étudié à ce jour. En général, nous connaissons très mal les interactions médicamenteuses concernant ces molécules. Ce sont des problèmes qui n'ont pas du tout été abordés y compris en cancérologie chez des patients séronégatifs. Il reste à les étudier.

Franck Barbier : Et la réaction au ritonavir dans ce type de situation ? Je sais qu'elle commence à être étudiée un petit peu en cancérologie...

Bruno Lacarelle : J'aurais tendance à dire que le ritonavir logiquement augmente les concentrations de ces anticancéreux avec, théoriquement, une augmentation potentielle d'efficacité mais aussi une augmentation des effets indésirables. Le ritonavir peut donc être intéressant mais avec, probablement, des problèmes de tolérance.

Marie Berger, biologiste et nutritionniste, Montpellier : Sur vos diapositives, vous notiez des interactions avec les statines en spécifiant que cela dépendait de la molécule, pouvez-vous nous en dire plus ?

Bruno Lacarelle : Avant tout, si les statines peuvent être évitées, c'est mieux. Si on ne peut pas les éviter, a priori, celles qui posent le moins de problèmes sont Elisor (pravastatine) et Crestor (rosuvastatine). Il faut vraiment éviter le Zocor (simvastatine).

Marie Berger : Avant d'utiliser des anti-acides, que pensez-vous de l'utilisation des probiotiques pour restaurer la flore intestinale et augmenter l'immunité intestinale ?

Bruno Lacarelle : Je n'ai pas d'avis car je ne suis pas compétent dans ce domaine. Je peux simplement vous dire que ce que vous proposez n'est pas connu pour modifier la pharmacocinétique.

Franck Barbier : Il me semble que les anti-acides sont plutôt utilisés pour l'estomac et les probiotiques pour l'intestin ?

Bruno Lacarelle : Vous avez raison, c'est différent. L'alimentation peut modifier la pharmacocinétique, pour les probiotiques, on ne sait pas.

Une personne dans la salle : Si la prise en charge est tardive donc urgente et s'il faut savoir si les médicaments sont les bons ou non, est-ce qu'il ne serait pas important de faire un test de résistance avant de débiter le traitement ? En Espagne, d'où je viens, ce débat est économique car le test coûte très cher.

Sophie Matheron, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat – Claude Bernard : Lorsque les personnes arrivent tardivement aux soins, ils ne vont pas bien parce qu'ils ont moins de 200 CD4, peut-être moins de 50 CD4, et ils ont peut-être une infection opportuniste. Souvent, ils arrivent symptomatiques. Il est vrai que le traitement en urgence des infections opportunistes laisse le temps de demander un génotype. Mais comme il faut ensuite débiter rapidement le traitement antirétroviral, il ne saurait être question d'attendre le résultat du génotype. Enfin, il est vrai que ce test coûte cher. Nous savons que la prévalence des souches résistantes en France est de l'ordre de 10-15 % chez les personnes nouvellement infectées. Les recommandations vont être actualisées et statueront sur le rapport bénéfice / coût d'un test génotype systématique. Pour les personnes prises en charge tardivement, qui ne sont donc pas des personnes nouvellement

infectées, la priorité est premièrement de traiter l'infection opportuniste, deuxièmement, de mettre en place un traitement préventif contre toute nouvelle infection, troisièmement de débiter rapidement un traitement antirétroviral puissant et quatrièmement, si un prélèvement a été fait avant le traitement pour effectuer un test de résistance génotypique, d'adapter le traitement en fonction des résultats.

Aminata Sinon, association Ikambéré : Ma question s'adresse à Sophie Matheron. Avez-vous assez de recul pour juger des effets secondaires sur les enfants du traitement « surpuissant » 3TC + AZT + Kalétra donné aux femmes enceintes séropositives qui arrivent au dernier trimestre de grossesse ?

Sophie Matheron : Non, mais cela m'est égal. Nous avons les données de l'enquête périnatale française. Elle montre que si une femme prise en charge tardivement ne reçoit pas un traitement hyper puissant, peut-être que son enfant n'aura aucun effet secondaire, mais il a une très forte probabilité d'être infecté. C'est clair, net et précis. Je veux bien qu'on s'intéresse aux effets secondaires, et c'est le cas dans l'enquête périnatale française, mais là encore, il faut donner un ordre de priorité. Chaque année, une vingtaine d'enfants naissent infectés en France. Il s'agit quasiment toujours de défauts de prise en charge, soit en raison d'un accès tardif aux traitements, soit par défaut d'observance. La priorité, à mon avis mais aussi selon les recommandations du groupe d'experts, est de s'assurer que l'enfant ne sera pas infecté. Quand une femme enceinte arrive tardivement pour un suivi, le traitement antirétroviral va être donné sur une courte période, et il faut qu'il soit puissant pour que l'enfant ne soit pas infecté.

Une personne dans la salle : Vous avez évoqué les quadrithérapies, est-ce qu'il n'est pas possible de simplifier la thérapie sans influencer, bien sûr, sur son efficacité ? Avez-vous fait une étude en ce sens ?

Sophie Matheron : Je n'ai pas fait d'étude ; j'ai présenté, sur une de mes diapositives, les essais qui avaient été faits chez des patients à un stade tardif. Certaines équipes ont fait des essais avec une quadrithérapie, sachant que la rapidité et l'intensité de la réponse virologique initiale étaient primordiales pour tout le reste du suivi. Dans les quadrithérapies choisies pour ces essais, déjà anciens, il y avait des inhibiteurs de protéases non boostés par le ritonavir. Les résultats ont montré que l'efficacité n'était pas meilleure qu'avec une trithérapie. Il est évident que si nous voulons avoir une réponse plus puissante qu'avec une trithérapie conventionnelle, il faut choisir un traitement plus puissant mais aussi mieux pris et mieux toléré.

Une personne dans la salle : Une remarque à Bruno Lacarelle, je suis très étonnée que vous n'ayez pas parlé des interactions médicamenteuses avec les traitements de substitution, en particulier avec la méthadone. Nous savons que, dans le cas des prises en charge tardive, un patient bien stabilisé par méthadone à qui est administré un traitement antirétroviral, en particulier un inducteur enzymatique, va développer un syndrome de manque. Par conséquent, il arrêtera son traitement antirétroviral, sera de nouveau stabilisé sous

méthadone mais ne reprendra plus les antirétroviraux. Je pense qu'une meilleure connaissance de ces interactions est nécessaire, elles doivent être mieux connues des infectiologues et des addictologues.

Bruno Lacarelle : Je suis d'accord. Je suis désolé d'avoir oublié d'ajouter la méthadone et le Subutex® à ma liste.

La personne dans la salle : Le Subutex® n'est pas étudié, puisqu'on ne peut pas faire de dosage plasmatique...

Bruno Lacarelle : Si, on peut le faire, il suffit de s'en donner les moyens.

La personne dans la salle : Mais ce n'est pas encore fiable, il n'y a pas de référentiel donc c'est plus compliqué alors que la méthadone est étudiée depuis longtemps. Vue la prévalence de la prise en charge tardive chez les personnes substituées, il est essentiel de prendre en compte ces interactions.

Bruno Lacarelle : Je suis d'accord avec vous, ça fait partie des interactions qu'il faut vérifier.

Christophe Palaggi, UK Community Advisory Board, Grande-Bretagne : J'ai une question concernant les interactions médicamenteuses : sont-elles assez bien connues des médecins généralistes ? Les recommandations du Ministère de la Santé britannique incite la prise en charge du VIH par les médecins généralistes, donc j'aimerais savoir si en France, cette pathologie est assez bien prise en charge par les médecins généralistes ?

Bruno Lacarelle : C'est une excellente question et un problème qui dépasse la seule pathologie VIH. J'ai l'impression que les médecins généralistes connaissent très mal les interactions médicamenteuses, quelle que soit la pathologie, parce que c'est très mal enseigné dans les facultés de médecine.

Sophie Matheron : Pour répondre à la question de la prise en charge par les médecins généralistes, cela ne peut s'imaginer que dans le cadre de réseaux hospitaliers – généralistes. Il faut d'une part, des enseignements spécifiques et, d'autre part, un réseau qui ne soit pas uniquement une représentation institutionnelle. Il faut un réseau efficace, c'est-à-dire un échange d'informations et une prise en charge globale d'un patient donné.

Dominique Léonardi, médecin généraliste à Nice : Je suis médecin de réseau depuis sa création. Je suis également médecin coordinateur d'appartements thérapeutiques. Au départ, nous avons eu une formation initiée par l'hôpital dans l'urgence. L'hôpital faisait alors face à un problème de santé publique : une surmortalité qu'il n'arrivait plus à gérer. Il nous a formés, nous a fait entrer dans une liste et, en fonction de cette liste, nous a envoyé des patients, tous en fin de vie, dans les conditions les plus difficiles que vous pouvez imaginer à l'époque, au début de l'épidémie. Le résultat a été catastrophique. Beaucoup de généralistes, devant la responsabilité et le temps que cela représentait, ont laissé tomber tout de suite. Est arrivé ensuite une

deuxième période : 1996, les médicaments fonctionnent, les patients vont mieux, l'hôpital capte le patient. Aujourd'hui, les consultations en milieu hospitalier sont surbookées alors que les patients vont beaucoup mieux, certes avec quelques petits effets secondaires, mais ils ne vont plus vers le généraliste. J'ai, en ce qui me concerne, encore beaucoup de patients VIH car je me suis accroché depuis le début. Mais c'est vrai que nous avons peu de formation sur les effets secondaires. Notre réseau organise une journée par an sur cette thématique. Les médecins généralistes peuvent avoir accès, de manière générale, à des séminaires indemnisés mais plus aucun ne traite du VIH.

Sophie Matheron : Cela dépend dans quelle région; en région parisienne, il existe des séminaires.

Dominique Léonardi : Dans la région PACA, il n'en existe pas et depuis longtemps.

Maxime Journiac, TRT5, Sida Info Service, Paris : En tant que patient et activiste depuis des années, je tiens à rappeler – les études l'ont montré – qu'un bon résultat thérapeutique et clinique est corrélé au nombre de patients qu'un médecin voit. Je sais que vous êtes quelques-uns en France à être des spécialistes du VIH, mais, je suis désolé, l'énorme majorité de vos collègues ne le sont pas. Dans le cadre de la discussion d'aujourd'hui, la prise en charge tardive, je ne conseillerais jamais au téléphone à un patient qui viendrait de découvrir sa séropositivité et aurait moins de 100 CD4 d'aller voir un généraliste. Je l'enverrais vers une consultation spécialisée.

Dominique Léonardi : Pour ce cas particulier, c'est évident, et je suis d'accord avec vous.

Conclusion : un patient vu tardivement doit être adressé à un service spécialisé de prise en charge, où il bénéficiera d'un suivi rapproché, voire d'une hospitalisation si nécessaire. □

Indication thérapeutique rapide ou urgente

- Annonce du diagnostic.
- Instauration du traitement :
 - Priorité à la prise en charge des Infections Opportunistes (IO) accessibles à un traitement curatif. Évaluer l'efficacité et la tolérance (3-4 semaines).
 - Mise en place du traitement préventif des IO (prévention primaire et secondaire).
 - Traitement antirétroviral : interactions médicamenteuses, toxicité additive, tolérance clinique, observance.

Importance du traitement initial

- Efficacité initiale du traitement antirétroviral :
 - Prédicte de la réponse immuno-virologique et clinique, de sa durée et de son intensité.
 - Objectif sur la charge virale :
 - < -1 log après un mois de traitement.
 - < 400 copies d'ARN/ml après trois mois.
 - < 50 copies d'ARN/ml après six mois.

Les syndromes de reconstitution immunitaire (IRIS)

Olivier Lortholary, Hôpital Necker-Enfants malades et Institut Pasteur (Paris)

Certaines personnes, très avancées dans la maladie au moment de l'initiation du traitement antirétroviral (ARV), voient leur état se dégrader APRES l'initiation du traitement : il s'agit du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS).

Définition

Ces syndromes inflammatoires de reconstitution immunitaire (IRIS) sont des signes cliniques qui apparaissent chez un patient infecté par le VIH au cours de la reconstitution immunitaire et du contrôle virologique. A noter : il n'y a pas forcément besoin d'une remontée quantitative des CD4 pour observer ce type de syndrome. Typiquement, ces IRIS surviennent peu de temps après l'initiation des HAART, mais parfois aussi beaucoup plus tardivement, dans certaines maladies infectieuses.

Un phénomène atypique

Ces IRIS correspondent à une situation clinique nouvelle, inhabituelle par rapport à ce qu'on connaît de l'infection à VIH, et paradoxale (les cultures microbiologiques correspondant à l'infection opportuniste initiale sont le plus souvent négatives). Ces IRIS se produisent en l'absence de nouvelle infection opportuniste, de tumeur liée à l'infection à VIH ou de pathologie induite par un médicament.

IRIS compliquant une infection à mycobactéries

Prenons l'exemple de ce qui se passe dans le cas d'IRIS survenant suite aux infections à mycobactéries. On observe des tableaux très atypiques. Par exemple, pour des infections telles que celles à *Mycobacterium avium*, on note des infections très localisées, avec une restauration de l'immunité de type « hypersensibilité retardée ». Cela signifie que ces patients développent une réponse dite « granulomateuse » : chez eux, les tissus ne vont pas seulement présenter l'antigène infectieux de l'infection opportuniste, mais aussi une reconstitution tissulaire immunitaire. Ainsi, dans le contexte de la tuberculose, l'intradermoréaction à la tuberculine redevient positive au cours de ce syndrome. Depuis, des travaux physiopathologiques ont montré qu'il y avait restauration d'une réponse spécifique vis-à-vis de l'antigène mycobactérien. Concrètement, dans l'exemple de la tuberculose, l'IRIS se manifeste par la réapparition de fièvre, le développement éventuel de ganglions qui étaient initialement infectés ou de nouveaux ganglions souvent inflammatoires, la réapparition ou l'aggravation d'un infiltrat pulmonaire, des masses inflammatoires sous la peau, des atteintes inflammatoires des muscles sous forme d'abcès musculaires localisés. Il existe aussi d'autres situations cliniques : l'apparition ou l'aggravation d'images d'abcès dans le cerveau, un épanchement pleural qui s'aggrave chez un patient qui débute un HAART, une inflammation péritonéale

avec de l'ascite... Toutes ces manifestations ont été décrites dans la littérature scientifique comme étant liées à des mycobactéries atypiques, le plus souvent *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium tuberculosis*, rarement les autres mycobactéries. D'après la littérature, chaque fois qu'une biopsie a été réalisée, les tissus prélevés présentent une inflammation granulomateuse, c'est-à-dire une reconstitution de l'immunité au niveau tissulaire. Ils montrent aussi parfois une nécrose, liée à cette reconstitution, à l'origine de ganglions et de fistulisations au niveau de la peau. Dans le cas des mycobactéries, ces manifestations surviennent en général au cours des trois premiers mois de traitement ; pour la tuberculose en particulier, plutôt au cours des toutes premières semaines du traitement.

Incidence de l'IRIS compliquant une cryptococcose

La cryptococcose est surveillée en France à l'Institut Pasteur depuis une vingtaine d'années. A partir des données issues de la cohorte de patients VIH ayant développé une cryptococcose, il est possible d'observer l'incidence des IRIS. Le délai médian entre la cryptococcose et l'initiation des traitements antirétroviraux est frappant : il est réduit, de l'ordre de 12 jours. Il s'agit donc de patients chez lesquels le traitement antirétroviral et le traitement antifongique ont été initiés de manière presque simultanée. En revanche, alors que les IRIS sont très précoces dans le cadre de la tuberculose, le délai médian entre l'initiation du traitement antirétroviral et la survenue de l'IRIS dans le cadre de la cryptococcose est plus élevé, de l'ordre de 8 mois. Il faut donc suivre de près un patient infecté par le VIH qui vient de faire une infection opportuniste et reconstitue son immunité.

Dans le cadre de l'étude précitée, les facteurs associés à la survenue d'un IRIS compliquant une cryptococcose généralement révélatrice de l'infection à VIH sont :

- l'importance de la fongémie (concentration du champignon dans le sang) : OR = 6,1 [1,1-35,2]
- un taux de CD4 très bas ($CD4 < 7/mm^3$: OR : 4,0 [0,9-17,2])
- la précocité d'instauration du traitement antirétroviral ≤ 2 mois après le diagnostic : OR = 5,5 [1,0-29,6])

Ces IRIS ont été rapportés dans d'autres mycoses, notamment dans le cadre de l'histoplasmosse.

IRIS à cytomégalovirus (herpes virus)

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est associée depuis plus de 20 ans à une rétinopathie chez les patients sévèrement immunodéprimés. En revanche, au cours de la reconstitution immunitaire, il peut s'opérer une réponse inflammatoire

dans une partie plus antérieure de l'œil. Les ophtalmologues décrivent différentes entités. On sait qu'il s'opère une inflammation majeure dans l'humeur aqueuse avec une réponse spécifique T CD8 anti-CMV.

Facteurs de risque de l'IRIS

Des facteurs de risque ont été identifiés dans la littérature. Il apparaît un sous-groupe de patients qu'il faut particulièrement surveiller : sévèrement immunodéprimés et naïfs de traitements antirétroviraux. Chez un petit nombre d'entre eux, des HAART introduits très précocement pourront avoir des effets délétères. Aujourd'hui, les HAART sont très rapidement efficaces, mais lorsqu'on a eu récemment une cryptococcose ou une tuberculose, la décroissance rapide de la charge virale du VIH et l'augmentation des CD4 peuvent avoir des effets délétères. Des facteurs génétiques ont été individualisés dans la littérature scientifique. Ils s'avèrent ne pas être les mêmes selon que les IRIS sont liés à des herpes virus ou à des mycobactéries. Les mycobactéries se comportent, sur le plan physiopathologique, comme les champignons dans la survenue des IRIS : les patients sont capables de monter une réponse cellulaire, du type hypersensibilité retardée (donc une réponse de type CD4 pro-inflammatoire), alors que

pour les virus (et notamment le cytomegalovirus), le mécanisme pathogénique repose sur la réponse spécifique des CD8.

Conclusion

L'IRIS est une nouvelle entité clinique et anatomopathologique qui complique la prise en charge du VIH. Cette entité est à différencier d'une rechute de l'infection initiale, mais il est parfois très difficile de faire la part entre ce qui revient à l'évolutivité de la maladie infectieuse opportuniste et à la réponse inflammatoire inappropriée. L'IRIS est lié à l'instauration de traitements antirétroviraux et survient chez un sous-groupe de patients qu'il convient d'identifier, parce qu'ils sont plus à risque que d'autres (les facteurs génétiques favorisants sont encore de l'ordre de la recherche) ; il s'agit notamment souvent de patients dont l'infection opportuniste est initialement très disséminée. Reste la question de la prise en charge de ces patients que nous n'avons pas pu aborder. Paradoxalement, il est arrivé qu'on donne des traitements anti-inflammatoires pour diminuer la réponse inflammatoire. Enfin, il convient de s'interroger sur les conséquences possibles de ces IRIS dans les pays en développement, où la prévalence de la tuberculose est très importante, et où les traitements sont instaurés de manière très tardive. □

Questions d'éclaircissement à Olivier Lortholary

Marek Korzec : Les IRIS ne sont pas évidents à supporter, d'autant qu'ils touchent des patients débutant un traitement et cumulant des facteurs de difficulté. Prévenir ces patients est crucial. Mais il importe de préciser que ceux qui subissent des syndromes un peu envahissants sont aussi ceux qui auront par la suite une meilleure reconstitution immunitaire, une suppression de charge virale plus durable. En quelque sorte, s'ils sont mal lotis au départ, ils investissent dans un meilleur état pour l'avenir. Il est bien d'en parler aux patients.

Olivier Lortholary : Vous avez raison de le souligner. Il faut vivre cela comme un passage difficile, notamment les infections comme la cryptococcose. En France, tous les patients qui ont passé ce cap, quelle que soit l'infection opportuniste, n'ont pas connu de récurrence, ou alors très ponctuellement. Il faut se donner les moyens thérapeutiques de passer ce cap. Ceci peut nécessiter des traitements anti-inflammatoires. Pour la première fois, on a pu proposer à des patients infectés par le VIH et ayant une cryptococcose des traitements très forts, par corticoïdes, pendant quelques jours et les guérir d'un IRIS.

Dominique Blanc : Pendant un temps, on a dit que ces syndromes disparaissaient d'eux-mêmes. Par ailleurs, on nous dit qu'il faut traiter rapidement le VIH. Quelle est la conduite à tenir en matière de séquence de traitement ? Faut-il bien gérer ce syndrome lorsqu'il survient, ou y a-t-il des manifestations cliniques dont les conséquences ne sont pas dramatiques ?

Olivier Lortholary : On aurait envie que l'infection opportuniste ne soit plus évolutive sur le plan microbiologique avant

de débuter un HAART. C'est assez clair pour un certain nombre de maladies infectieuses comme la pneumocystose ou la toxoplasmose. Mais il y a encore de nombreux patients dont le traitement est débuté à l'occasion d'une maladie évolutive sur le plan microbiologique. Je crois que plus l'infection est disséminée, plus on introduit tôt le HAART et plus le patient va être à risque d'IRIS. Quand débuter de manière optimale un HAART à l'occasion d'une infection opportuniste en 2006 ? Il existe des recommandations, qui ne reposent pas sur des démonstrations précises dans la littérature. La société américaine de pathologie thoracique écrit qu'en cas de tuberculose, le traitement HAART doit être initié après un mois de traitement antituberculeux. Aujourd'hui, plusieurs essais s'intéressent à cette question, pour voir si le fait de démarrer le HAART avant un mois est associé à une plus grande fréquence de l'IRIS. Le message me semble être de ne pas débuter trop tard : un mois est probablement le bon moment, en s'assurant que la maladie opportuniste n'est plus évolutive, même si cette réponse doit être apportée de manière individuelle.

De la salle : Vous dites que l'introduction précoce d'un HAART peut être l'une des causes de survenue de l'IRIS. Qu'entendez-vous exactement par introduction précoce ?

Olivier Lortholary : Dans notre analyse, nous avons les données stratifiées d'introduction des HAART avant ou après 2 mois, mais nous n'avions pas la date précise : l'introduction du traitement dans les deux premiers mois (suivant l'infection opportuniste) est apparu comme un facteur de risque d'IRIS au cours de la cryptococcose. Cela ne concerne toutefois

qu'un petit nombre de patients – même si ce nombre est plus important pour des mycobactéries (certaines études mentionnent que jusqu'à un tiers des patients présentant une tuberculose pourrait développer ce syndrome). Mais il ne faut pas perdre de vue le bénéfice majeur que représentent les antirétroviraux. J'évoquais simplement l'effet paradoxal de la reconstitution immunitaire. J'ai souligné le fait qu'il n'y a pas besoin d'une reconstitution quantitative notable des CD4 pour observer la survenue d'un

IRIS. Dans notre travail, nous avons observé des IRIS chez des personnes ayant des CD4 bas (< 50) mais ayant un écrasement rapide de la charge virale grâce aux HAART. Il existe des pathologies opportunistes comme la LEMP qui ne se soignent (à l'inverse des autres infections sus-citées) qu'avec des HAART : or, il a aussi été rapporté des réactions inflammatoires de reconstitution lors de LEMP, avec des crises d'épilepsie par exemple. Donc, cela signifie qu'il faut aussi surveiller ces patients vis à vis des réactions paradoxales. □

Accompagnement et prise en charge globale

Olivier Bouchaud, Hôpital Avicenne (Bobigny)

Nous partageons tous la même conviction : la prise en charge tardive est une perte de chance pour les patients. Pouvons-nous rattraper ce temps perdu ? Le temps perdu ne se rattrape jamais mais nous pouvons malgré tout regagner un petit bout du chemin. Qui est pris en charge tardivement ? Tout le monde peut l'être, mais beaucoup sont des migrants. A Avicenne, notre file active est essentiellement constituée de migrants. Nous essayons donc de mettre en place un modèle de prise en charge globale spécialement orienté vers eux.

Les causes d'une prise en charge tardive

Pourquoi ces patients sont-ils pris en charge tardivement ? La méconnaissance de la maladie pourrait être un facteur mais, aujourd'hui, il est difficile d'avancer cet argument. La peur de la maladie et de la mort sont certainement également des freins à la prise en charge de toute maladie avec une aura de gravité et de mortalité.

D'autres peurs ne doivent pas être passées sous silence, notamment, pour les personnes en situation de précarité au sens le plus large du terme, la peur et la méconnaissance du système de santé et de prise en charge. A cause de cette méconnaissance, beaucoup de patients hésitent à entrer dans le système, encore plus s'ils ont des problèmes linguistiques. Ils n'entreront alors dans le système que s'ils y sont forcés parce qu'il n'est plus possible de rester à la maison, quand il y a une maison...

Lorsque la santé n'est pas une priorité, l'accès aux soins est également retardé, cette constatation n'est pas spécifique au VIH, ni aux migrants. Lorsque la priorité est la survie au jour le jour, nous savons bien que la santé passe au second plan. Enfin, la restriction progressive d'accès aux droits, donc aux soins, est également un frein important, notamment les restrictions qui touchent à l'Aide Médicale d'Etat (AME). Au-delà de ces raisons « environnementales » existent, peut-être, d'autres raisons plus profondes ayant trait à une dimension ethno-culturelle, qui, regardée de plus près, est extrêmement universelle. La notion de double causalité s'applique à n'importe quelle maladie, mais bien sûr aussi au VIH/Sida, et peut intervenir dans le retard d'accès aux soins. C'est une dimension extrabiologique, « surnaturelle », une autre cause à la maladie qui peut prendre en compte cette notion de fatalisme décrite chez les patients de culture musulmane mais qui concerne en réalité beaucoup de monde. Un autre frein est cette notion de la prévalence du « vécu » par

rapport au « su » : si la maladie n'est pas ressentie dans son corps, il n'y a pas de raison de la dépister, d'autant plus si elle fait peur. Lorsque la maladie est ressentie, alors elle « existe » et le dépistage est plus facilement envisagé.

D'autres freins importants sont les conséquences d'aval de la connaissance de son statut. Des conséquences subies par tout le monde mais peut-être un peu plus par les migrants. Le risque de « mort sociale », qui peut être plus bloquant que la crainte de la mort physique, explique chez les migrants une préoccupation majeure dès lors qu'ils se savent séropositifs : s'assurer de la confidentialité absolue sur leur statut. Cette notion de « mort sociale » se double d'une crainte de la stigmatisation qui conduit à un isolement très important de la personne. Elle s'accompagne également d'une sorte de rupture du contrat initial avec la communauté d'origine car, si les migrants viennent en Europe, ils ne viennent pas pour leur propre plaisir mais poussés par une nécessité, économique, individuelle et surtout communautaire.

Autre composante de la « mort sociale », les craintes liées à l'impossibilité de maternité ou de paternité. A l'annonce d'une séropositivité, les patientes entendent, ce qui est faux, qu'elles ne pourront plus avoir d'enfants. Il faut lutter très fortement contre ces représentations. Toutes ces conséquences aboutissent à un isolement considérable des patients.

Il existe encore d'autres craintes très profondes. Plus je travaille avec des migrants, plus je les perçois. Quand un homme ou une femme apprend sa séropositivité, un de ses premiers réflexes est de penser à son conjoint ou sa conjointe, souvent resté(e) au pays, à ses enfants, avec la peur profonde qu'ils soient aussi infectés, sans possibilité de prise en charge. Enfin, la fragilisation socio-économique qu'entraînent tous ces facteurs vient s'ajouter à la liste des causes possibles de retard de prise en charge.

Tous ces facteurs n'encouragent pas le dépistage. Les personnes savent qu'elles devront faire face à toutes ces angoisses.

Lorsque le diagnostic est là, incontournable...

Quand le diagnostic est là, que deviennent ces raisons qui avaient conduit les personnes à ne pas se faire dépister ? Elles sont toujours là, incontournables, l'annonce ne va que les renforcer et toutes ces angoisses vont générer des souffrances extrêmement lourdes et profondes. J'ai toujours en mémoire cette phrase d'un patient d'origine sénégalaise. Un jour, après deux ans d'un suivi normal et régulier, il s'est assis devant mon bureau sans me dire bonjour ce qui était tout à fait inhabituel. Il m'a dit : « Tu sais, tu es le seul qui sait ». Brutalement, j'ai pris conscience de ce fardeau de plomb qu'il portait sur ses épaules depuis deux ans. Probablement, ce jour là, il était un peu plus lourd que les autres jours et il a voulu me le faire savoir. Je pense que les patients se livrent rarement ou, probablement, ils ne sont pas assez entendus par nous soignants, notamment médecins. Nous devrions en tenir compte pour apporter un petit plus à la prise en charge globale. Or, toutes ces raisons peuvent entraîner un mauvais suivi. Nous avons alors tendance à renforcer la notion d'observance médicamenteuse mais cette notion est trop restrictive. Il faut l'élargir pour aller vers une notion d'accompagnement. Nous sommes trop, nous médecins, concentrés sur le médicament. Il faut aller en amont du médicament vers les causes profondes d'une mauvaise observance.

Accompagnement et prise en charge globale

L'accompagnement et la prise en charge globale ont été, en matière de VIH, « inventés » et mis en pratique dans les pays du Sud. Ce modèle doit aller du Sud vers le Nord. Nous avons beaucoup à apprendre de nos collègues au Sud. Globalement, et sommairement, le patient ne doit pas être réduit à sa seule dénomination de patient avec une maladie. Il faut le prendre en charge avec ses besoins, ses contraintes et ses spécificités. En pratique, il s'agit de mettre le patient dans une « ambiance » qui ne peut être possible qu'avec un vrai travail d'équipe. Il faut que l'équipe, du « plus petit statut » au « plus haut statut », prenne conscience que l'accompagnement est possible à tous les niveaux. Nous sommes confrontés à cette difficulté dans nos équipes : apprendre, convaincre les aide-soignantes, les

infirmières qu'elles jouent un rôle aussi important que nous dans l'accompagnement et l'amélioration de l'observance. Il faut créer les conditions de la confiance. Il est très important de donner du temps au temps, c'est un facteur essentiel dans la prise en charge. L'accueil est également essentiel. Enfin, il est anormal, scandaleux, que des patients qui s'expriment mal en français n'aient pas la possibilité d'exprimer leurs souffrances, leurs difficultés dans leur langue maternelle alors qu'il existe un service d'interprétariat, Inter Service Migrant, gratuit pour les hôpitaux, pour les hépatites et le VIH. Ce service fonctionne très bien mais il est sous-utilisé.

Parallèlement, il faut une structure, non pas une consultation d'observance au sens strict du terme, mais plutôt une consultation d'accompagnement. C'est ainsi que nous la nommons dans notre service. Cette structure ne doit pas être centrée sur les médecins, qui ne sont pas très bons pour l'accompagnement et l'observance : il faut la confier au personnel paramédical, aux médiateurs, aux associations. Cette structure peut être complétée par des groupes de parole car donner la parole au patient est très important. Il faut, également, essayer de soutenir les patients en difficulté, dans leur quotidien, avec des petits moyens comme des tickets de métro, par exemple, afin qu'ils puissent venir à la consultation sans avoir peur de se faire prendre en fraude dans le métro. Enfin, il faut une formation technique des équipes mais aussi une formation aux différences culturelles.

Pour conclure, que la prise en charge soit précoce ou tardive, les soignants doivent accepter les patients, accepter l'autre dans sa différence, son altérité. Lorsque cette démarche est intégrée, l'essentiel est fait. Il faut montrer au patient, parfois par de petits signes, que nous le prenons tel qu'il est, dans sa globalité et non pas uniquement en tant que « porteur d'une maladie ». Cette prise en charge globale doit être permanente et mise en place dès le début. Nous n'insisterons d'ailleurs jamais assez sur l'importance de l'annonce de la séropositivité et pourtant elle reste souvent très mal faite. Cette annonce sous-tend pourtant toute la suite de la prise en charge. Tout cela n'est possible qu'avec un travail d'équipe où le pouvoir est partagé. Il faut que les médecins acceptent de « prêter » leur patient à d'autres membres de l'équipe qui feront aussi bien, voire mieux qu'eux. □

Pourquoi des patients pris en charge tardivement ?

- Méconnaissance de la maladie ou de sa transmission.
- Peur de la maladie / mort.
- Peur et méconnaissance du système (+ parfois problèmes de langue).
- Lorsque la santé n'est pas une priorité...
- Difficultés d'accès aux soins (Sans Papiers, AME...)
- ... problèmes liés à des lois restrictives.

Table ronde : prise en charge

Modération : Maryvonne Molina (Act Up-Paris, TRT-5)
et Miguel de Melo (Arcat, TRT-5, Paris)

Débat sur la prise en charge globale en situation de prise en charge tardive

Participants :

- Aimée Bantsimba-Keta, animatrice à l'association Ikambéré
- Olivier Lortholary, Hôpital Necker-Enfants Malades et Institut Pasteur (Paris)
- Olivier Bouchaud, Hôpital Avicenne (Bobigny)
- Ann Pariente-Khayat, médecin de santé publique à la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS), Bureau de la qualité et de la sécurité des patients dans les établissements de santé (Paris)
- Sophie Matheron, Hôpital Bichat – Claude Bernard (Paris)
- Bruno Lacarelle, Fédération de Pharmacologie, Hôpital La Timone (Marseille)

Mamadou Cissé, Mali : En Afrique, actuellement, 80 % des traitements de première ligne sont constitués de Triomune®. Ce traitement est-il adapté pour les personnes prises en charge tardivement ?

Sophie Matheron : Triomune® est une association médicamenteuse absolument précieuse car c'est la première trithérapie qui a montré son efficacité en Afrique subsaharienne. Elle convient parfaitement lorsqu'il n'existe pas d'autre trithérapie. En France, ce n'est toutefois pas un traitement adapté pour des patients qui sont pris en charge tardivement. Dans ces situations, il est clair que la première des priorités est le diagnostic et le traitement des infections opportunistes évolutives. Je le rabâche mais, souvent, ce n'est pas fait. La deuxième priorité est de prévenir les autres infections opportunistes. La troisième est de donner un traitement antirétroviral le plus efficace possible. Or, nous savons très bien que ce n'est pas Triomune® et qu'en plus, ce traitement n'est pas le mieux toléré. La quatrième priorité est d'éviter de se mettre dans une situation où l'infection opportuniste n'est plus contrôlée, et de se retrouver face au problème de diagnostic différentiel, entre une infection opportuniste évolutive et un syndrome de reconstitution immunitaire. Mon message est donc : « il faut arriver à gérer une urgence médicale dans le calme ».

Denis Méchali, hôpital de Saint-Denis : Je voudrais vous parler du Mali et plus précisément de la région de Kayes à l'Ouest du Mali. C'est une région très peuplée, avec plus d'un million d'habitants ; assez enclavée, elle est difficile d'accès

depuis la capitale. Dans cette région, aucun malade n'était sous traitement antirétroviral en 2004. Fin 2005, 200 malades étaient sous traitement. C'est le résultat du travail très étroit entre une association de personnes vivant avec le VIH et un soignant hospitalier très impliqué. Ce travail a permis de tricoter un lien Sud-Nord grâce à l'aide d'Esther (Ensemble Solidarité Thérapeutique en Réseau) et des liens interassociatifs Sud-Nord avec Ikambéré et GRDR (Groupe de Recherche et de Réalisations pour le Développement Rural), une association basée à Montreuil où des personnes de la région de Kayes sont impliquées. Dans ce cadre par exemple, des lettres-vidéos de personnes séropositives ou de personnes séronégatives, qui faisaient part de leurs réflexions sur le VIH/Sida, ont été expédiées au « village ». Lorsque nous avons dit aux femmes de Kayes que plus de 100 bébés de femmes africaines séropositives étaient nés à l'hôpital de Saint-Denis et que, sur ces 100 enfants, 0 à 2 % étaient atteints par le VIH, l'impact a été très fort. En outre, les 2 % étaient souvent liés à des prises en charge tardives. Ces résultats « boostent » les soignants, les politiques et l'administration locale.

Marek Korzec, TRT-5, Sida Info Service, Paris : A propos de Triomune®, les références d'Olivier Lortholary montrent un essai du King's College où la population est en tout point semblable à celle qui est mise sous traitement dans des pays moins développés, et les médicaments sont également proches de ceux utilisés dans ces pays-là (des inhibiteurs non nucléosidiques). L'essai porte sur environ 200 personnes. La bonne nouvelle est que les résultats sont quand même positifs même si, dans des pays plus riches,

d'autres traitements sont mieux adaptés et plus efficaces pour les prises en charge tardives.

Sophie Matheron : Vous avez raison. Dans les différents essais sur des patients pris en charge très tardivement, les comparaisons entre des multithérapies à base de deux analogues nucléosidiques et un inhibiteur de la protéase et des multithérapies combinant deux analogues nucléosidiques et un analogue non nucléosidique montrent qu'il n'y a pas une franche supériorité des inhibiteurs de la protéase non boostés. Triomune® garde cependant un inconvénient qui implique qu'il ne sera sans doute jamais utilisé dans les pays du Nord : les médicaments qui le composent ne sont pas séparés et, par conséquent, la gestion des effets secondaires est plus compliquée.

Une personne dans la salle : Cette question s'adresse à Olivier Lortholary. Pour les pays du Sud qui n'ont pas de laboratoire pour faire des cultures microbiologiques, avez-vous des recommandations précises pour la prise en charge des patients ? Faut-il les mettre sous antirétroviraux ? Sous anti-inflammatoires ?

Olivier Lortholary : C'est une très bonne question pratique. Chez un patient qui va mieux, chez lequel on vient de débiter un traitement antirétroviral et qui, de nouveau, alors que la compliance est bonne (ce qui laisse penser que la maladie opportuniste n'est plus évolutive) a des symptômes, de la fièvre, un ganglion qui grossit, qui fistulise... Oui, tout cela est très évocateur d'une reconstitution immunitaire. Mais toute cette réflexion pratique, thérapeutique, qui n'est pas encore standardisée dans les pays développés, est encore plus difficile à appréhender dans les pays en voie de développement. Je dirais qu'il est possible d'avoir recours à des traitements anti-inflammatoires, de type corticoïdes, dans ce genre de situation. D'ailleurs, chez les séronégatifs tuberculeux, nous avons recours à la corticothérapie dans des situations analogues.

Antonin Sopena, Act Up-Paris : Je voudrais revenir sur l'intervention d'Olivier Bouchaud et poser également une question à Ann Pariente-Khayat concernant la notion de prise en charge globale et le rôle des médecins en la matière. Nous parlons beaucoup de prise en charge globale des publics très précarisés, parmi lesquels il y a beaucoup de migrants, dont des personnes en situation irrégulière. Mon expérience, tirée de la permanence « Etrangers » à Act Up-Paris, ainsi que des retours de relations malades-médecins et notamment malades étrangers-médecins français, montrent que les médecins se contentent trop souvent d'être dans la prescription de soins. Donc Avicenne n'est pas la règle malheureusement... La réflexion sur les conditions de vie du malade est absente. Les médecins prescrivent certains médicaments sans se renseigner avant sur la prise en charge du malade, sur son accès à l'Assurance Maladie ou à l'Aide Médicale d'Etat, ses conditions d'hébergement, si la personne vit seule ou non, si elle peut ou pas se faire facilement des piqûres de T2o... Ils prescrivent sans se poser la question de savoir si la personne a des ressources pour faire au moins deux repas par jour, ce qui est nécessaire pour un bon

suivi. Ces prescriptions débouchent sur des problèmes d'observance. Que peut imaginer la DHOS pour une meilleure coordination des équipes, en termes de moyens donnés notamment aux services sociaux des hôpitaux ? Nous sommes contactés à Act Up – association de malades bénévoles – par des assistantes sociales hospitalières qui nous disent : « Nous avons des malades qui vont sortir d'hospitalisation et sont à la rue : qu'est-ce qu'on fait ? » « Nous avons des problèmes parce que cette personne a des soucis avec la préfecture : qu'est-ce qu'on fait ? » Cette situation n'est pas tant un manque de volonté qu'un manque de moyens. Même si parfois, les services sociaux des hôpitaux m'énervent car j'ai l'impression qu'ils ne se bougent pas suffisamment, ils croulent sous les dossiers et ont peu de temps à accorder à chacun des cas.

Monique Gallais, cadre de santé à l'hôpital Tenon, Paris : Je voulais savoir ce que vous faites à Avicenne pour les soins de suite car c'est la grande difficulté des soignants hospitaliers aujourd'hui. C'est vrai que nous accompagnons dans la globalité les patients, nous leur posons des questions dans le cadre des consultations d'accompagnement qui se sont mises en place un peu partout, mais nous avons très peu de moyens ensuite pour ces patients qui arrivent tardivement, sont plus malades que les autres, et sont souvent, pour les migrants, en situation difficile.

Ann Pariente-Khayat, DHOS, Paris : Les questions que vous soulevez en termes de prise en charge sociale dans ce type de pathologie sont majeures. En termes de coordination des équipes, un nouveau dispositif va être mis en œuvre, qui répondra partiellement à vos questions. Il s'agit de l'évolution des actuels CISIH en Comités de coordination de lutte contre l'infection à VIH (COREVIH), qui sont chargés de faire le lien entre tout ce qui est soins, prévention et aspects sociaux. En termes de moyens, je suis un peu gênée pour vous répondre, puisque ces comités, a priori, fonctionnent à moyens constants sur des enveloppes MIGAC. Voilà la réponse que je peux apporter à cette question fondamentale.

Olivier Bouchaud : A Avicenne, nous n'avons pas de solutions miracles, ni de moyens miraculeux. Cette question appelle trois niveaux de réponses. Le premier niveau est la nécessité pour les soignants de prendre conscience de l'existence de ces problèmes au quotidien. Je pense que les médecins, par manque de temps, de formation, de sensibilité, sont moins aguerris pour repérer ces petites choses qui ont beaucoup d'importance. Il me semble alors très important que les équipes paramédicales interviennent, sous une forme ou une autre, pour débusquer ce genre de difficultés. Je vous donne un exemple très simple. J'ai récemment mis une de mes patientes sous Kalétra®. Je n'ai pas posé les bonnes questions et, quand je l'ai revue à la visite suivante, sa charge virale n'avait pas bronché. Je lui ai demandé ce qui se passait, probablement de façon un peu agressive, et elle a fini par m'avouer, en larmes, qu'elle était hébergée dans une famille à contrecœur. Il était hors de question qu'elle mette du Kalétra® dans le frigo parce que, sinon, la famille apprendrait qu'elle est malade et la mettrait

à la porte. Il faudrait repérer ce type de situation tout de suite. C'est pourquoi, il est très important qu'une structure accompagne le médecin pour repérer ce genre de choses. En ce qui concerne les moyens financiers, tout le monde sait que les services ont des résidus de financement liés aux protocoles de recherche. Le choix de leur utilisation revient ensuite au service qui peut très bien décider d'utiliser ces fonds pour payer la télé au patient sans moyens ou acheter des tickets de métro.

Maximeourniac : Afin de répondre à la dame de la DHOS, je ne voudrais pas qu'on tombe dans le leurre : les COREVIH ne vont pas tout régler. Vous avez dit qu'ils fonctionneraient à moyens constants, or leurs missions sont plus nombreuses que celles des CISH. Je vois, par exemple, des études pilotes qui ont été menées dans les hôpitaux sur les médiateurs de santé. L'expérience est terminée, tout le monde a dit « bravo » à cette initiative, mais il n'y a plus d'argent. Au mois de décembre dernier, tout le monde a hurlé en disant qu'il fallait maintenir ce type de programmes et même les développer parce qu'il a fait ses preuves. Je suis désolé, Madame, mais vous nous avez fait une réponse institutionnelle, similaire à celle de Mr Chevit ce matin, c'est-à-dire que vous n'avez rien dit. Nous ne pouvons rien conclure de ce que vous avez dit : les COREVIH vont tout régler. Non ! Votre mission d'Etat est de mettre des choses en place, or vous voyez bien que de l'accompagnement global dépend le succès thérapeutique. Vous savez très bien que si vous dépensez aujourd'hui de l'argent sur la prise en charge globale, vous en gagnerez beaucoup plus à la fin, vous économiserez in fine car les gens iront mieux. Or, avec la tarification à l'activité, comment allez-vous codifier la consultation d'observance ? Pourquoi est-ce toujours aux associations de faire gratuitement les choses ? Parfois, les personnes qui travaillent dans ces associations n'ont même pas de papiers alors qu'elles rendent des services énormes à la population nationale. On se demande si les ministères sont encore en France ! Sortez du 7^{ème} arrondissement, s'il vous plaît !

Une personne de la salle : Je trouve que c'est une attaque facile vis-à-vis de cette collègue qui vient d'arriver à la DHOS il y a un mois. Il ne faut pas polémiquer de cette façon sinon nous n'avancerons pas.

Dominique Blanc, TRT-5, Aides, Marseille : Notre rôle est de contester cette langue de bois dont nous avons l'habitude au niveau institutionnel. Elle ne nous fait pas progresser. A un certain moment, lorsque les instances ont vraiment parlé franc jeu avec l'ensemble des acteurs, les progrès ont été énormes. Il ne s'agit pas d'attaques envers une personne, c'est simplement que nous ne souhaitons pas voir pérennisées certaines attitudes institutionnelles. Je voudrais souligner deux points des interventions de Sophie Matheron et Olivier Lortholary. Nous avons vu que les personnes très vulnérables dans la prise en charge tardive étaient, entre autres, les migrants et certaines populations usagères de drogues. Or, si vous avez bien parlé de quelques maladies en lien avec des problèmes de reconstitution immunitaire, vous n'avez pas dit un mot sur l'hépatite B ; j'aurais bien aimé que vous puissiez en parler. De la même

façon, beaucoup d'usagers de drogues ont une hépatite C ; là ce n'est pas tant un problème de reconstitution immunitaire que de fragilité hépatique. Voilà pour les questions médicales. Maintenant, sur le plan global, il est vrai que les exemples de prise en charge au Sud, comme le mentionnait Olivier Bouchaud, sont nombreux et très impressionnants. Nous avons la chance de travailler avec des associations du Sud qui mettent en place, lors de l'initiation au traitement antirétroviral, une *directly observed therapy* (DOT), si l'on peut dire, à domicile. Est-ce qu'il ne faudrait pas prendre exemple sur ces expériences pour les situations complexes, alors que plusieurs personnes ont mentionné les difficultés des soins de suite ?

Sophie Matheron : Faut-il prendre en compte, au moment de l'instauration d'une trithérapie, le statut VHB ou VHC du patient ? Oui. Mais il faut débattre sur la question suivante : lorsqu'il y a une co-infection avec l'hépatite B, faut-il d'emblée choisir un traitement qui soit efficace pour le VIH et le VHB ? De mon point de vue, la question n'est pas tranchée.

Olivier Lortholary : Dans notre service, en lien avec les hépatologues de Necker, le service de Stanislas Pol, en cas d'indication d'un traitement antirétroviral, nous sommes favorables à un traitement combiné, actif à la fois sur le VIH et le VHB, même chez les patients dont le VHB ne se réplique pas. Nous utilisons en pratique, l'association Viréad® (ténofovir) et Emtriva® (emtricitabine) ou Epivir® (lamivudine). Ce choix est controversé, comme le souligne Sophie. Il est important de rappeler, pour le suivi des patients co-infectés B sous antirétroviraux, que la toxicité de ces traitements est plus importante chez ces patients. Des événements paradoxaux ont également été décrits pour le virus de l'hépatite B. Il existe des hépatites de séroconversion, ce qui est « très bien » dans la mesure où le patient passe le cap inflammatoire immunologique, car il va être débarrassé de son virus de l'hépatite B, en tous les cas en apparence. Mais il y a aussi, ce qui a été rapporté plus ponctuellement et qui commence à être publié, des patients qui, au moment où ils effondrent leur charge virale VIH sous antirétroviraux, remontent leur charge virale B. Il est très important de suivre ces patients avec les marqueurs les plus fins disponibles actuellement, car c'est une situation complexe. Il est difficile, lors de ces phases de flambée, de faire la part des choses entre la toxicité des antirétroviraux, la reconstitution immunitaire et la guérison de l'hépatite. Quant au virus de l'hépatite C, je crois que tout le monde s'accorde à dire que les patients qui sont à un stade précoce de la séropositivité VIH et ont une indication à être traités pour le VHC, devraient être traités pour cette dernière pathologie sans attendre. En France, un de nos problèmes est le non traitement des patients infectés par le VHC.

Sophie Matheron : Toutefois, dans le cadre de la prise en charge tardive, notre thème d'aujourd'hui, le message est bien sûr de dépister ces patients pour le VHC mais, en termes de thérapeutique, cela vient après. Le choix doit se porter sur les antirétroviraux a priori les moins hépatotoxiques, donc plutôt des inhibiteurs de la protéase boostés que des analogues non nucléosidiques.

Hélène Lansade, médecin de santé publique, DRASS PACA : En ce qui concerne les financements, les COREVIH se mettront effectivement en place à moyens constants, mais il faut savoir que nous parlons des moyens donnés à l'époque, dans le cadre des CISIH. Or, les moyens, à cette époque, il y en avait. Le problème est qu'ils ne sont pas forcément restés au bon endroit. Ce qui est intéressant, avec les COREVIH, c'est d'essayer de récupérer un certain nombre de moyens pour les faire fonctionner.

Par ailleurs, en termes de prise en charge globale, nous avons une façon d'amorcer cette prise en charge dans le cadre des réseaux de santé. Nous avons pour cela le financement spécifique de la cinquième enveloppe sur le développement des réseaux de santé. Il est vrai qu'il est très difficile pour les réseaux VIH, installés dans les années 90, de passer la barre des réseaux de santé. C'est un parcours du combattant. Mais lorsqu'ils y arrivent, le résultat est positif, tout en sachant qu'il faut aussi parvenir à s'y maintenir. Car l'évaluation est très régulière. Enfin, la cinquième enveloppe est pérenne mais, attention, pour un réseau, elle est réévaluée au bout de trois ans. Le réseau peut alors très bien ne plus être financé au profit d'un autre réseau.

Christophe Palaggi, UK Community Advisory Board, Grande-Bretagne : A propos du commentaire sur le dépistage et le « sous traitement » des patients atteints d'hépatite C, en Grande-Bretagne, la France est présentée comme un modèle en ce domaine ! Elle est souvent citée par les grands spécialistes britanniques pour inspirer le ministère de la Santé britannique, qui ne veut pas dépenser de l'argent. Je ne vous ai donc pas compris lorsque vous disiez que la France avait un problème de « sous traitement »...

Olivier Lortholary : Le message est que nous pouvons, à l'évidence, faire mieux sur le plan quantitatif. Dans le cadre de la co-infection VIH-VHC, un nombre très important de patients n'est pas traité alors que tous les critères de la mise sous traitement sont réunis. Nous sommes pilotes par nos essais cliniques et nos très grandes équipes en France, mais la réalité pratique, dans le cadre de la co-infection, reste problématique sur le plan numérique.

Miguel de Melo : En France, 50 % des personnes contaminées par le VHC savent qu'elles ont une hépatite C chronique, l'autre moitié ne le sait donc pas. Parmi ceux qui le savent, la moitié seulement est traitée. Nous sommes donc, peut-être, de bons élèves par rapport à la Grande-Bretagne, mais pas de manière générale.

Marek Korzec : Je travaille à Sida Info Service. Nous avons beaucoup parlé des divers intervenants de la prise en charge globale, mais nous avons oublié la téléphonie sociale. Or, elle intervient bien en amont de tout le dispositif de dépistage. Une part importante des prescriptions de dépistage passe par ce service de téléphonie à distance qu'est Sida Info Service. Par ailleurs, en termes de prise en charge globale, la « Ligne de vie » gère des situations au quotidien en prenant la personne dans son contexte de vie. Il ne faut pas oublier que cette téléphonie sociale peut être un des pôles, un allié, une ressource, de tout le dispositif de prise en charge.

Concernant l'hépatite C et l'IRIS... Souvent lorsque les personnes co-infectées sont mises sous traitement pour le VIH, leur évolution dans le temps dépend du nombre de CD4 initial. Lorsque les personnes sont traitées au-dessus de 450 CD4, l'élévation de la charge virale du VHC ne dure que 14 semaines. Tandis que, en dessous de 450 CD4, elle dure 48 semaines. A terme, si nous regardons la toxicité hépatique des antirétroviraux en lien avec la restauration immunitaire, nous voyons que ceux qui n'ont pas été traités ont un foie pourri alors que, pour ceux qui ont été traités efficacement contre le VIH, l'antiprotéase apparaît comme le meilleur ami du foie.

Maryvonne Molina : Une question pour Olivier Lortholary : avez-vous la possibilité dans un service comme le vôtre, en rétrospective, de suivre les patients qui font un syndrome de reconstitution immunitaire, de recouper un certain nombre d'éléments, d'affiner la connaissance du risque pour certaines personnes, de façon à anticiper, à l'avenir, ces accidents ?

Olivier Lortholary : L'intérêt des services de maladies infectieuses est de faire des travaux de collaboration. Par le biais de centres de référence, comme celui « Mycologie et Antifongiques » à l'Institut Pasteur, nous pouvons avoir une vision pour une maladie précise comme la cryptococcose, à l'occasion d'essais thérapeutiques ou non, sur les déterminants de cette reconstitution immunitaire pathologique. Nous pourrions créer un petit groupe à l'ANRS d'immunologistes, microbiologistes et de cliniciens pour réfléchir à cette problématique.

Fabrice Pilorgé, Act Up-Paris, TRT-5 : J'ai fait partie, au nom du TRT-5 et avec Franck Barbier, du comité de pilotage des COREVIH. Les personnes de l'administration doivent avoir conscience d'une chose : l'organisation de tout ce qui concerne la prise en charge globale est de plus en plus compliquée. Nous en parlons depuis longtemps, nous avons mis en place un certain nombre de comités de réflexion. Des dispositifs administratifs comme les COREVIH sont en train de se mettre en place. De nouveaux mécanismes de financement apparaissent, excessivement compliqués à comprendre et pour lesquels les structures n'ont pas toujours les outils, les moyens, le temps, pour en faire la demande tout en continuant leur travail de terrain. Il faut donc comprendre qu'il y a une certaine méfiance et une crispation. Cette crispation vient aussi du fait que, cette année, les recommandations de prise en charge thérapeutique vont être revues. Malheureusement, pour des raisons que les associations n'ont pas entièrement comprises, ces recommandations ne vont pas porter sur la prise en charge globale mais plutôt sur la prise en charge thérapeutique. Parce que nous avons insisté, parce que certains experts y tiennent également, heureusement, certains sujets de prise en charge globale vont quand même être traités.

Autre question sous-jacente : pour mettre en place cette prise en charge globale, il va falloir analyser la tarification à l'activité (T2A) dans les hôpitaux. Actuellement, étant donné qu'il n'y a pas eu de revalorisation sur le VIH, certaines consultations – particulièrement longues – ne sont pas du tout rentables. Il existe donc un vrai risque que cette prise

en charge globale se détériore, malgré tous les dispositifs mis en place.

Ann Pariente-Khayat : Je partage votre point de vue. J'espère que je ne serai pas dans le registre de la langue de bois. Concernant la T2A, effectivement, la question des consultations longues se pose dans la prise en charge du VIH mais aussi du cancer. Cette question a été soumise à la mission T2A : il était question de mettre en place un comité de pilotage, issu de la mission T2A, en lien avec le comité de pilotage des COREVIH.

Miguel de Melo : Nous parlons des consultations longues, mais les consultations d'observance et d'accompagnement ne sont, pour le moment, pas codifiées. Est-ce envisagé dans l'avenir ?

Ann Pariente-Khayat : Les consultations d'observance entrent dans le financement MIGAC.

Olivier Lortholary : Pour revenir sur la question des assistantes sociales (AS) dans les hôpitaux, il me semble absolument crucial de ne plus supprimer leurs postes dans les services où nous prenons en charge des personnes séropositives. Même sur le plan des indicateurs économiques, il est évident que les durées moyennes de séjour sont plus importantes si l'AS est en arrêt maladie. Nous observons aussi des ré-hospitalisations de patients pour lesquels le projet social n'a pas été suffisamment mûri dans les soins de suite. Je crois que tout le monde est perdant si on supprime un poste d'AS, sur le plan des marqueurs économiques et budgétaires. Et ne parlons pas de la qualité de l'accompagnement des patients.

Une personne dans la salle : Une question pour Olivier Bouchaud concernant les consultations d'observance. Nous avons essayé de mettre en place des consultations d'observance et notre principal problème était les perdus de vue. Je voudrais savoir si, dans votre expérience, vous aviez des mécanismes pour retrouver les perdus de vue ?

Olivier Bouchaud : Notre expérience de consultation d'accompagnement est toute récente. Nous avons donc trop peu de recul pour vous donner ce type d'information. Notre structure d'accompagnement est composée d'un médiateur à mi-temps, mis à disposition par notre directeur. Nous avons, par ailleurs, prélevé à temps très partiel deux infirmières référentes sur le pool de nos infirmières. Les autres infirmières et aides soignantes tourneront pour alimenter cette structure. Cette structure est constituée sur « le gras du mouton » et le mouton n'est pas très gras ! Il est donc impossible d'exiger qu'elle se lance dans une stratégie de repêchage des perdus de vue sachant que, pour notre population souvent très précaire, il est difficile de retrouver les personnes. Beaucoup n'ont pas de logement. Nous n'insisterons jamais assez sur les extrêmes difficultés liées au logement que nous rencontrons. En dehors du scandale que cela représente sur un plan humain, sur le plan médical, c'est une catastrophe. Comment voulez-vous qu'un patient, malgré toute sa bonne volonté, puisse prendre un

traitement correctement quand il dort dans des endroits différents tous les jours ? Nous atteignons là les limites de la prise en charge globale, notamment pour les soins à domicile. Comment mettre en place des soins à domicile chez des patients qui n'en ont pas ?

Une personne dans la salle : Actuellement, nous sommes harcelés sur les aspects financiers. Or, il me semble que la mise en place d'un traitement qui échoue coûte beaucoup plus cher que d'accompagner les personnes pour que ce traitement soit efficace. Il suffit de voir le prix d'une première ligne de traitement anti-VIH par rapport à une quatrième ligne de traitement : la différence permet largement de payer une infirmière pour accompagner le patient ! Renforcer l'accompagnement ne peut être que rentable ; pourtant les préoccupations actuelles sont ailleurs.

Une personne dans la salle : En ce qui concerne les perdus de vue, nous avons depuis plusieurs années, à l'hôpital Tenon, une consultation d'accompagnement thérapeutique. Nous essayons toujours de coupler la consultation avec un bilan et un rendez-vous médical, pour que la personne ne vienne pas plusieurs fois. Nous avons très peu de perdus de vue. Par ailleurs, nous établissons une relation de confiance et les personnes ont très envie de venir car nous parlons d'elles et pas uniquement de la maladie.

Franck Barbier, TRT-5, AIDES, Paris : La question du suivi et de l'accompagnement est beaucoup plus large que la simple observance. Il existe des protocoles beaucoup plus larges qui incluent ce type de consultation. Il n'y a pas que les financements MIGAC, les réseaux financent aussi des consultations d'observance. Les questions d'éducation à la santé ont été travaillées, ces derniers mois, avec des associations et des professionnels, dans le cadre d'un plan « qualité de vie et maladies chroniques ». Nous pouvions espérer une certaine reconnaissance financière car, si tout le monde est d'accord pour faire de l'éducation à la santé, reste le problème du financement. Actuellement, la CNAM-TS et d'autres caisses d'Assurance Maladie financent un peu ces expériences. Puisque tout le monde est d'accord il serait bien de financer ces actions. En ce qui concerne les COREVIH, s'ils ont besoin de moyens pour fonctionner, ils ne seront pas des opérateurs directs. Les financeurs traditionnels financeront des actions à partir des diagnostics, des priorités, des orientations fixés par les COREVIH.

Fabrice Métayer, AIDES, Marseille : Cette question s'adresse à Olivier Bouchaud. J'aimerais avoir plus de détails sur la formation aux différences culturelles dont vous avez parlé. Certaines de ces formations ont été mises en place et financées au niveau national. Je suis un peu dubitatif sur ces formations : elles apportent des recettes, sont une sorte de catalogue ethnographique, mais sans réflexion de fond. Il me semble qu'une approche plus large, comme vous l'avez développée dans le reste de votre exposé, est bien souvent suffisante.

Une petite remarque supplémentaire : ce matin, nous nous sommes heurtés à la politique migratoire, à la précarité sociale. Nous n'avions pas de réponses alors que ce sont des

facteurs importants de la prise en charge tardive. Cet après-midi, nous nous heurtons au manque de moyens. Or, les représentants de l'Etat, présents dans la salle, n'ont rien à nous dire sur tous ces points. Je trouve cela triste.

Olivier Bouchaud : Vous avez raison de souligner le piège de ces formations aux différences culturelles si elles sont vécues isolement de la dynamique d'accompagnement des patients migrants. Donner des notions d'anthropologie dans le vide n'a pas beaucoup de sens. La formation dont je parle traite essentiellement des ressemblances culturelles car nous sommes tous, à quelques nuances superficielles près, faits sur le même modèle. Cependant, n'importe quelle infirmière ou aide soignante peut être confrontée à un patient migrant, en phase aiguë d'une infection opportuniste, qui refuse la prise de sang. Faire comprendre à cette infirmière que le sang est le support de l'énergie vitale, une notion très universelle, et que, pour certaines personnes, leur retirer du sang, c'est les affaiblir encore... Ce n'est pas facile, car quand c'est fait, la moitié du chemin pour trouver un terrain d'entente est réalisé. C'est en ce sens qu'une formation aux différences/ressemblances culturelles peut être utile.

Laurence Buffet, infirmière en maladies infectieuses, hôpital Tenon, Paris : Nous avons pu monter notre consultation d'accompagnement thérapeutique parce que nous avions un peu de « gras sur le mouton ». Malheureusement, la nouvelle politique mise en place dans les hôpitaux risque de la remettre en cause. Nous serons réunis en pool. Les infirmières des différents services pourront être déplacées du jour au lendemain dans un service où elles n'ont pas forcément envie de travailler, dont elles ne connaissent pas forcément la spécialité et où elles n'ont pas l'habitude de pratiquer certains soins. Tout cela sans formation. La qualité des soins risque d'en pâtir.

Christine Barbier, DRASS Ile-de-France : Nous avons un plan national qui assure une certaine lisibilité des objectifs du Ministère de la Santé ; nous ne sommes pas dans la langue de bois. Nous connaissons les rapports de forces entre ministères et celui de la Santé n'est pas toujours gagnant. Je suis au service de l'Etat au niveau d'une région, l'Ile-de-France, où un certain nombre de circuits et d'outils peuvent être utilisés. Il faut, certes, bien comprendre les rouages. Il faut que la plupart d'entre nous s'approprie l'outil des COREVIH car, par leur biais, nous pourrions répondre aux problèmes de prise en charge tardive, de prise en charge à la sortie de l'hôpital, des soins de suite et de l'hébergement médico-social. En Ile-de-France, nous avons obtenu que l'Agence Régionale d'Hospitalisation (ARH) inscrive dans le Schéma régional d'organisation sanitaire (SROS), grâce à l'insistance de la DRASS, la thématique du VIH. Un certain nombre d'hôpitaux va donc négocier des contrats d'objectifs et de moyens avec l'ARH, inscrire une montée en charge d'un dispositif, un renforcement d'un CDAG, un développement d'hôpital de jour, une consultation sur la sexualité... Dans le cadre de la Loi de Santé publique, le plan régional de Santé Publique est en train de se mettre en place dans chaque région. Il mettra en commun des

crédits de l'Etat et des crédits de l'Assurance Maladie sur des actions ; il faut, là aussi, mobiliser localement les décideurs de l'Etat, les préfets, les caisses. Les outils existent.

Antonin Sopena : J'ai une question pour Aimée Bantsimba-Keta. J'ai l'impression – c'est à confirmer – que les services hospitaliers se servent des associations comme des espèces de médiateurs avec les instances extérieures notamment les CPAM et la préfecture. Quel est le mode de fonctionnement d'Ikambéré avec ces services ?

Aimée Bantsimba-Keta, Ikambéré : Je me demandais ce matin avec ma collègue, qui fait de la prévention dans les foyers, comment nous allions poursuivre ce travail de prévention. Comment inciter les personnes à aller se faire dépister si elles risquent d'être interpellées par la police ? Notre travail de prévention en amont ne servirait alors plus à grand chose. Une chose me rassure : malgré toutes ces lois, vous, Français, vous n'allez pas arrêter de faire l'amour avec des immigré(e)s donc nous retournerons toujours à zéro. Si ces lois ne changent pas, les contaminations se poursuivront toujours.

Pour répondre à la question, nous avons l'impression que les services se débarrassent de ces personnes. Nous faisons une prise en charge globale à Ikambéré, mais avec quels moyens ? C'est un vrai problème ! Nous avons été confrontés à des situations difficiles. Par exemple, un hôpital a demandé à un patient pris en charge tardivement avec un Kaposi pulmonaire de libérer sa chambre : Ikambéré s'est occupé de payer un hôtel. Les deux assistantes sociales d'Ikambéré font un travail énorme pour chercher des hébergements. Quand la personne arrive dans un état lamentable, physiquement diminuée, il faut pourtant qu'elle fasse toutes les démarches pour obtenir un titre de séjour, ce qui est devenu très difficile. En attendant, la personne est toujours dans la précarité. Nous sommes alors obligés de donner un repas chaud, de chercher un logement, payer un ticket pour qu'elle se déplace jusque chez nous dans le 93, alors qu'elle habite peut-être dans le 77. Il semble que les associations sont alors les seules responsables, surtout les associations qui s'occupent des personnes migrantes. Je crois que vous êtes responsables, que vous le vouliez ou non. Ces personnes travaillent dans votre pays. Nous devons travailler ensemble, nous entendre pour améliorer l'état de santé de ces personnes.

Guy Molinier, TRT-5, Act Up-Toulouse : Je voudrais revenir sur la prise en charge globale du point de vue de la notion de territoire. Je prends l'exemple de la région Midi-Pyrénées. A Toulouse, un grand centre propose une prise en charge globale. Mais les départements limitrophes sont très mal équipés : les personnes qui y vivent n'ont pas la même qualité de prise en charge. Je pense qu'il faudrait donner des moyens aux hôpitaux de province, et pas seulement aux grands hôpitaux, pour qu'ils puissent mettre en place cette prise en charge globale. En Ariège, par exemple, nous voyons des personnes précaires, souvent co-infectées, non suivies médicalement, car le premier hôpital se trouve à Foix ou à Toulouse... Il faut faire 50 à 100 kilomètres pour y aller... □

Table ronde : recherche

Modération : Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris, TRT-5)
et Hugues Fischer (Act Up-Paris, TRT-5)

Prise en charge tardive et essais cliniques

Participants :

- Jean-Michel Molina, Président de l'Action Coordonnée « essais cliniques dans l'infection par le VIH » – AC 5 – de l'ANRS (Paris)
- Catherine Fagard, chef de projet de l'étude APOLLO, méthodologiste de l'essai BKVIR, Inserm U593 (Bordeaux)
- Antonin Sopena, Act Up-Paris
- Daniel Vittecoq, Président de la Commission d'AMM, Afssaps (Saint-Denis)
- Patrick Verspieren, Membre du Conseil National du Sida (Paris)
- Annabel Dunbavand, conseillère technique, Cabinet du Ministre de la Santé et des Solidarités (Paris)
- Laurence Fluckiger, Département Essais cliniques, Afssaps (Saint-Denis)

1^{ère} Partie : Quelles sont les recherches cliniques nécessaires pour améliorer la prise en charge tardive ?

Jean-Michel Molina : L'AC5, comme d'autres Actions Coordonnées de l'ANRS, s'intéresse à la prise en charge des personnes à un stade avancé de la maladie. Certaines études sont mises en place pour répondre aux questions posées par la prise en charge tardive. Trois aspects sont évalués actuellement :

- Comment mieux prendre en charge des personnes qui présentent des maladies opportunistes ? En effet, la prise en charge des maladies opportunistes est différente depuis l'arrivée des trithérapies qui peuvent potentiellement en modifier le spectre et l'évolution. Deux essais sont en cours sur ces aspects. L'un sur la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), maladie démyélinisante du système nerveux central : l'objet de cet essai est de savoir si un traitement antirétroviral intensif peut modifier l'évolution de cette maladie, en particulier s'il peut améliorer la survie des personnes atteintes de LEMP. L'autre essai porte sur la tuberculose qui reste très fréquente notamment chez les migrants et pose des problèmes d'interactions médicamenteuses avec les multithérapies disponibles. Cet essai, BKVIR, évalue l'intérêt d'une trithérapie, instaurée précocement chez les personnes atteintes de tuberculose.
- Doit-on utiliser un traitement antirétroviral classique ou peut-on faire mieux chez des personnes arrivant aux soins avec un déficit immunitaire très important ? L'étude APOLLO a pour but de savoir si le fait de commencer un traitement par six mois d'une quadrithérapie contenant Fuzéon® (administré

par injections sous-cutanées) restaure une immunité efficace plus vite, diminuant ainsi le risque d'apparition de maladies opportunistes. Cette étude est en cours de mise en place.

- La recherche sur de nouvelles molécules. Nous essayons de développer les relations avec l'industrie pharmaceutique, et ce n'est pas toujours facile. Nous élaborons des projets d'essais que nous proposons aux firmes détentrices de nouveaux produits. Cela permettrait notamment une mise à disposition plus large de ces produits pour des personnes en impasse thérapeutique.

Voilà en résumé l'effort de recherche pour la prise en charge des personnes à un stade avancé de la maladie de l'AC5.

Catherine Fagard : Je vais évoquer les essais BKVIR et APOLLO. Chez des patients qui arrivent avec une immunodépression sévère, l'objectif est d'avoir un traitement d'efficacité importante. Le principe d'induction-maintenance est une option très intéressante pour faire sortir rapidement les patients de la zone dangereuse du « moins de 200 CD4/mm³ », où les risques de complications et de mortalité sont importants, surtout dans les six premiers mois. Pourquoi intégrer le Fuzéon® dans la quadrithérapie évaluée dans APOLLO ? Car il fait partie d'une nouvelle famille de médicaments, distincte des anti-protéases et des inhibiteurs non nucléosidiques. Or avec ces derniers, on ne voit finalement pas beaucoup de différence. Bien entendu, cela a un coût en termes de lourdeur de traitement, d'effets indésirables et de difficultés pour les patients à gérer en même temps un traitement antirétroviral, un traitement des complications opportunistes, etc. Que peut-on proposer de plus ? Dans les essais BKVIR et APOLLO, il s'agit de mettre

en place un suivi optimisé, comprenant notamment une consultation de soutien, effectuée par les personnes qui font les consultations d'observance dans les services hospitaliers participant à ces essais. Ainsi, les personnes qui font ces consultations peuvent rencontrer les autres intervenants (médecins investigateurs, infirmières, etc.) et proposer une prise en charge vraiment optimisée, pas uniquement axée sur l'observance, mais à l'écoute des patients, du vécu de la maladie, des difficultés liées au traitement, des difficultés sociales. Cela permet également l'accès, pour les personnes qui assurent cette consultation, à un réseau de partenaires sociaux et associatifs, donc in fine, l'accès facilité, pour le patient, à ce même réseau.

2^{ème} Partie : Quelle participation à la recherche des personnes sans Assurance Maladie ?

Catherine Fagard : Les essais BKVIR et APOLLO devraient inclure un grand nombre de migrants. Or, selon la Loi, ne peuvent être incluses dans les essais que les personnes couvertes par un régime de Sécurité sociale. Or l'Aide Médicale d'Etat (AME) n'est pas considérée comme tel (contrairement à la Couverture Maladie Universelle ou CMU). Le problème réside dans le fait que ces essais s'adressent à des personnes prises en charge à un stade avancé de la maladie et qui, pour la plupart, ne bénéficient que de l'AME, pas encore de la CMU. Un certain nombre de ces patients pourraient sans doute avoir la CMU, mais ils n'ont encore pas fait la demande, justement parce que bénéficiant de l'AME. Des démarches sont tentées auprès du Ministère de la Santé pour résoudre ce problème et intégrer dans ces essais des personnes en AME suivies régulièrement. Si on veut étudier ce qui se passe chez ces personnes, il est dommage de ne pas pouvoir les inclure dans les essais qui les concernent.

Antonin Sopena : Pourquoi cette question de la participation à la recherche clinique des malades qui ne bénéficient pas de l'Assurance Maladie ? Un des facteurs explicatifs de la prise en charge tardive est, entre autres, un éloignement des soins et des droits. Deux cas de figure se présentent. Soit ces personnes peuvent bénéficier de droits à la Sécurité sociale mais n'ont pas fait les démarches : il suffit alors d'utiliser la procédure permettant une ouverture immédiate des droits. Soit elles n'y ont pas accès pour une raison légale : le législateur a en effet refusé d'inclure les « sans-papiers » parmi les bénéficiaires potentiels de la CMU. Donc en réalité, la Couverture Maladie Universelle n'en est pas une. Lorsque l'ANRS s'est penchée sur la question et a voulu inclure dans ses recherches des personnes prises en charge tardivement, parmi lesquelles un grand nombre de personnes en AME, la réaction première des investigateurs a été de se dire qu'il faudrait mettre en place un dispositif leur permettant de bénéficier rapidement de l'Assurance Maladie, donc de la CMU. Je suis opposé à ce genre de solutions pour trois raisons. Premièrement, parce que le dispositif de prise en charge pour les personnes précaires est une usine à gaz qui ne cesse de se dégrader : ce n'est pas en ajoutant un tuyau de plus qu'on va régler les problèmes. Deuxièmement, cela met en question le consentement éclairé : si les personnes qui entrent dans les essais peuvent avoir un accès plus rapide à l'Assurance Maladie, cela constitue une

incitation et donc un biais dans l'accord de consentement. Troisièmement, je trouve un peu indécent de se poser la question de l'Assurance Maladie de ces personnes seulement lorsqu'elles intéressent la recherche : la vraie motivation devrait être leur vie et leur accès optimal aux soins. Concrètement, avec l'AME, l'accès à la médecine de ville est impossible.

Que faut-il faire ? Que les acteurs de la recherche se battent pour que le dispositif réglementaire en place soit appliqué. Prenons le cas d'une personne en situation irrégulière qui découvre sa sérologie et ne bénéficie d'aucune couverture sociale. Idéalement, elle doit être dirigée vers le service social de l'hôpital pour effectuer une ouverture immédiate de droits à l'AME. Parallèlement, un certificat médical doit être fait tout de suite, pour l'obtention d'un titre de séjour en préfecture. Si les préfectures appliquaient la Loi, elles délivreraient immédiatement un récépissé de demande de titre de séjour, avec lequel le service social pourrait engager une demande de CMU en admission immédiate, sans attendre le titre de séjour. En théorie, une personne pourrait donc accéder très rapidement à la CMU. Mais cela ne se passe pas du tout comme cela sur le terrain. J'en profite d'ailleurs pour interpeller Mme Dunbavand au sujet de la lettre que l'ODSE a adressée au directeur de la CNAM-TS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) et au Ministre de la Santé. Car il faut savoir que la CNAM-TS se permet, sans aucun fondement juridique et en dépit de toute logique, de préconiser à ses caisses le refus d'ouverture des droits à la CMU complémentaire pour les détenteurs d'une autorisation provisoire de séjour (APS). Cela concerne environ 6000 malades en France.

Annabel Dunbavand : Nous avons effectivement reçu ce courrier. Nous y travaillons avec la CNAM-TS. Cette circulaire sera probablement retirée ou suspendue très rapidement.

Fabrice Pilorgé : Du point de vue de la recherche, il est nécessaire d'étudier les meilleures stratégies thérapeutiques pour les personnes en situation de prise en charge tardive, donc vulnérables. Comment faire ? Par ailleurs, on ne peut pas simplement faire bénéficier les personnes en AME qui entreraient dans la recherche de la CMU, car cela créerait une incitation qui fausserait le libre arbitre dans le cadre du consentement. Ce type de situation est d'ailleurs un dilemme rencontré de manière récurrente dans les essais menés dans les pays en développement.

Laurence Fluckiger : Il y a eu une réaction claire d'emblée à l'Afssaps. La législation interdit la participation à des essais de personnes sans couverture sociale.

Annabel Dunbavand : Il faut une modification de la Loi, donc se poser la question des avantages et inconvénients d'une telle modification. D'autre part, le fait que l'AME soit une prestation de l'Etat entraîne des conséquences pour les patients qui y sont affiliés : ils ne peuvent pas être contrôlés par les médecins-conseils et ils n'ont pas accès à la carte Vitale. Il y a donc un faisceau de conséquences à étudier pour connaître le bénéfice à changer la Loi. Bref ! Ce n'est pas simple.

Patrick Verspieren : J'aimerais pointer deux choses. Premièrement, avant de parler « recherche clinique », il faudrait

peut-être mener une recherche en sciences humaines pour étudier les composantes culturelles et sociales en jeu ; il n'y a pas besoin de changer la Loi pour cela. Deuxièmement, les cliniciens peuvent-ils nous dire s'il est indispensable de mener ces recherches chez ces personnes particulièrement vulnérables ? Existe-t-il une telle particularité de cette population ? N'y a-t-il pas assez de personnes moins vulnérables à inclure avec le cadre de Loi actuel ? Cette Loi, et notamment le principe du consentement libre et éclairé, est tout de même protectrice, et récuser une protection demande réflexion. Est-ce nécessaire pour cette catégorie de population ?

Daniel Vittecoq : Y a-t-il encore une spécificité de la prise en charge tardive aujourd'hui justifiant la mise en place de recherches spécifiques ? Oui, à mon avis, il y a une place pour cette recherche, notamment sur les agents infectieux, ou sur le VIH-2 et différents sous-types africains moins bien évalués. Il y a des agents infectieux qu'on ne connaît pas bien. Les Américains connaissent bien l'histoplasmosse, nous pas, voilà un exemple de champ d'investigation. Et puis, on peut aussi se poser la question des susceptibilités génétiques. Récemment et pour la première fois, un anticancéreux a été mis sur le marché avec une indication spécifique d'ethnie, car il existe une réponse spécifique liée à l'ethnie. Il n'est pas impossible qu'on découvre, avec le recul, que la réponse au traitement n'est pas la même dans différentes populations du globe, que ce soit dans l'efficacité ou la tolérance des traitements. L'abacavir et la susceptibilité génétique, c'est une réalité. Il y a là tout un champ d'investigations scientifiques. Après, il y a des aspects pragmatiques de prise en charge, que les essais de l'ANRS, avec leur mélange de sciences sociales et médicales, ont le mérite d'évaluer.

Catherine Fagard : En ayant vu les chiffres des personnes prises en charge à un stade tardif, donc avec une immunodépression très sévère et une virémie très élevée, et qui sont pour la plupart des migrants, on a déjà la réponse à la question. C'est dans ce groupe qu'il faut améliorer les choses, puisqu'il y existe une surmortalité et un risque de complications élevé dans les six premiers mois. Cela motive donc largement une recherche dans cette population, et pas dans une autre.

Sophie Matheron : On pourrait très bien imaginer que, parmi ces patients pris en charge tardivement, on ne s'intéresse qu'à ceux qui ont la Sécurité sociale et ne sont pas migrants. Mais les sous-types qui infectent les patients migrants ne sont pas les mêmes que ceux qui infectent les patients homosexuels masculins français, par exemple. Donc on n'étudie pas la même chose. L'efficacité des médicaments testés n'est peut-être pas la même dans ces deux groupes de personnes. De plus, il y a aussi un éventuel problème d'observance lié à la précarité.

Jean-Michel Molina : En se replaçant sur un plan strictement scientifique, les recherches proposées dans le cadre de l'AC5 ont pour but d'essayer d'améliorer la prise en charge médicale des personnes qui se présentent tardivement aux soins. Dans ce cadre, un grand nombre d'études devraient, dans les mois et les années qui viennent, donner des informations supplémentaires. A cela vient s'ajouter

une autre question, dont on mesure bien la difficulté : que doit-on faire pour les patients migrants qui n'ont pas la Sécurité sociale et qui, aujourd'hui, ne peuvent pas participer à ces recherches ?

Je voudrais rappeler que l'ANRS mène aussi des recherches dans les pays en développement où ces populations africaines, puisque c'est d'elles que l'on parle, sont incluses dans tous les protocoles de recherche, qu'il s'agisse d'évaluer des stratégies de multithérapies antirétrovirales ou de traitements des maladies opportunistes. Des recherches sur des populations spécifiques sont donc également menées à l'étranger par des équipes notamment subventionnées par l'ANRS.

3^{ème} Partie : Questions éthiques

Jean-Michel Molina : Il me semble important de mener des recherches chez ces personnes qui sont en situation d'immunodépression avancée, dans des conditions éthiques irréprochables. J'adhère à ce qui a été dit jusqu'à présent : on ne peut faire ces recherches que dans le cadre de la Loi. La situation des migrants pose un problème particulier, tant au niveau social qu'au niveau de la recherche, et il faut leur donner la possibilité de choisir librement de participer aux recherches en leur apportant toute l'information nécessaire. Dans ce sens, l'ANRS a fait des démarches pour savoir dans quelle mesure des dérogations pourraient être proposées aux personnes en AME souhaitant participer aux recherches. Nous n'avons pas de réponse à ce jour. Dans le domaine du VIH/Sida, toutes les pressions exercées aussi bien par les institutions (Afssaps, ANRS), que par les associations, ont permis de faire bouger les choses. Pourquoi pas sur ce plan-là ?

Dominique Blanc : Il ne faut pas se tromper lorsqu'on parle d'éthique. Pendant des années, on a voulu protéger des populations. Les femmes, parce qu'elles risquaient d'être enceintes : maintenant on ne sait pas gérer correctement la prise en charge des femmes. Les enfants, parce qu'il fallait les protéger : on n'a pratiquement rien à se mettre sous la dent en matière de prise en charge pédiatrique. Aujourd'hui, bien sûr, il faut faire attention aux populations qui sont dans des situations extrêmement graves sur le plan médical, mais les exclure a priori des essais reviendrait à les condamner à une prise en charge suboptimale. Cela parce qu'on n'aura pas de résultats s'appliquant à ces personnes. Il ne faut donc pas se tromper d'éthique.

Marie de Cenival (Sidaction) : Je suis rassurée qu'on ne se trompe pas d'éthique et qu'on continue à faire de la recherche pour l'amélioration des conditions de prise en charge d'une population précarisée. Je voulais insister sur une piste : Jean-Michel Molina dit que l'ANRS demande des dérogations pour inclure dans les essais des personnes sans la CMU, tandis qu'Antonin Sopena préconise de faire appliquer le droit commun. La voie d'avenir réside à mon avis dans une meilleure concertation entre l'ANRS et le monde associatif, pour que demain, ensemble, vous avanciez vers l'application du droit commun en prenant comme levier supplémentaire la nécessité de la recherche. Si, par ailleurs, on pouvait avoir davantage de précisions sur les dérogations demandées, et connaître l'avis du Ministère, ce serait intéressant.

Jean-Michel Molina : Nous essayons de faire bouger les choses mais il n'est pas certain que nous y arrivions. Un partenariat avec les associations permettrait d'être plus forts. Comme vous le savez, les associations sont largement représentées dans les différentes commissions de l'ANRS qui mettent en place les projets d'essais thérapeutiques, et cette problématique a déjà été soulevée. L'ANRS a pris conscience de l'importance de ce problème notamment chez les personnes très immunodéprimées qui arrivent tardivement à l'hôpital. Si cela peut conduire à une prise de conscience générale et permettre de trouver des solutions, par des dérogations dans un premier temps, par une meilleure application de la Loi ensuite, tant mieux. Aujourd'hui nous sommes confrontés à ce problème, essayons ensemble d'y apporter des solutions.

Patrick Verspieren : Les dérogations sont dans l'esprit de la Loi, puisque celle-ci interdit les recherches sur telle ou telle catégorie de personnes fragilisées, sauf si ces recherches ne peuvent pas être menées sur d'autres personnes, ou si elles sont bénéfiques soit pour les personnes, soit pour l'ensemble de la population tout en présentant un risque minimal. Ces dérogations sont prévues pour les mineurs, les majeurs sous tutelle et d'autres catégories. On pourrait dire que la recherche menée sur des personnes qui ne sont pas inscrites à la Sécurité sociale est interdite de manière générale, mais qu'elle est permise lorsqu'elle est vraiment indispensable à cette catégorie de personnes. Elle ne serait donc pas extraordinaire. La question est de savoir s'il faut passer par la voie d'une dérogation ou par l'application du droit qui prévoit qu'une personne atteinte d'une maladie grave, et sans possibilité de soins dans son pays, a droit au séjour en France et donc à une couverture sociale. Qu'est-ce qui est préférable ? La dérogation par pessimisme ou demander à toute force que le droit soit appliqué ? C'est un choix difficile, d'ordre politique.

Fabrice Pilorgé : C'est la question que je m'apprêtais à poser à Mme Dunbavand. On a deux solutions sachant qu'il faut tout de même que ces recherches aillent vite. Faut-il demander une dérogation ou une meilleure application de la Loi et, surtout, que peut faire le Ministère de la Santé dans ce domaine ? En sachant qu'il a des relations de travail avec le Ministère de l'Intérieur et aussi un devoir de préserver et promouvoir la santé publique ?

Annabel Dunbavand : Je ne peux pas répondre à votre question. Il faut que nous travaillions ensemble pour trouver une solution parce que ces recherches sont indispensables. L'ANRS nous a saisis de la question et nous y travaillons.

Marie de Cenival : Pour essayer de résoudre ce conflit entre la nécessité de respecter le consentement éclairé et la légitime revendication du droit commun... En termes stratégiques, s'il doit y avoir une réflexion entre l'ANRS et les activistes, elle doit porter sur ce que l'on doit demander pour accélérer l'accès au droit commun, la CMU en l'occurrence, la Sécurité sociale plutôt. Ne serait-ce pas la revendication commune : que toute personne, arrivant aux soins à un stade tardif de la maladie, sans traitement, ait immédiatement droit à une procédure accélérée ? Bref ! Que l'on permette à toutes ces

personnes l'accès au droit commun, cela évitera le dilemme de la distorsion du consentement éclairé.

Catherine Fagard : On s'est posé des questions dans le groupe « migrants » de l'ANRS à propos des notes d'information et des consentements ; des questions qui ne sont pas spécifiques aux migrants d'ailleurs. Très souvent, ces notes emploient des termes scientifiques et comportent des phrases légales, obligatoires, ce qui rend les choses un peu compliquées. Pour les essais APOLLO et BKVIR, c'est le médecin investigateur qui donne l'information aux patients de l'essai. Ensuite, avant de participer à l'essai, le patient rencontre les personnes de la consultation de soutien ; consultation au cours de laquelle il pourra recevoir toutes les informations complémentaires sur l'essai et poser toutes les questions. Nous réfléchissons aussi à un outil d'information de type diaporama, pour expliquer aux patients le virus, la maladie, les traitements, ce qu'est un essai clinique... Le patient bénéficiera d'un délai de réflexion avant la signature du consentement, afin de lui laisser le temps de comprendre la note d'information.

Dominique Blanc : Pour revenir sur un point qui a énormément occupé le TRT5, au-delà des problèmes éthiques déjà abordés, peut-on se permettre de tester de nouvelles molécules, dont on ne connaît ni la toxicité, ni la dose, chez des personnes naïves très avancées dans la maladie ? On voit que, dans d'autres pays où une telle recherche a été permise sur des anti-CCR5, la plupart de ces médicaments ont été abandonnés pour cause d'intolérance ou d'inefficacité. Mais cela ne nous préserve pas que de telles choses se reproduisent. Il y a là aussi des questions éthiques qui se posent de manière extrême.

Jean-Michel Molina : Pour qu'il n'y ait pas de confusion, je voudrais rappeler que les recherches sur les anti-CCR5 auxquelles vous faites allusion ne sont pas des recherches menées par l'ANRS. Dans le domaine de la recherche publique en France, il n'a jamais été question de mettre en place des essais de ce type. Il faut savoir qu'en France, les recherches cliniques sur l'infection par le VIH/Sida peuvent être menées par un organisme public, l'ANRS, ou par l'industrie pharmaceutique (il s'agit donc de recherches privées).

Concernant les molécules innovantes, on peut le regretter mais, pour l'instant, l'ANRS rencontre d'extrêmes difficultés pour y avoir accès et les évaluer de manière indépendante. Donc l'ANRS vise des essais de stratégie thérapeutique plutôt que d'évaluation d'une molécule donnée.

Fabrice Pilorgé : En conclusion, des recherches essentielles doivent être menées sur des populations dites spécifiques, vulnérables et il faut savoir comment les mener dans de bonnes conditions. Par ailleurs, des recherches, pour la plupart financées par des promoteurs privés, sont menées sur des personnes ayant un déficit immunitaire important, avec des molécules à un stade très expérimental et donc en mettant en jeu le devenir clinique des personnes incluses. Si, sur cette dernière question, le CNS a rendu un avis appelant au renforcement de la protection des personnes, pour la première question, urgente, le débat commence. Il est nécessaire qu'il y ait rapidement un travail efficace entre

Conclusion

Dominique Blanc, TRT-5

La prise en charge tardive est un thème passionnant, car il fait appel à la prise en charge médicale, sociale et psychosociale, à la recherche, mais aussi à la politique. Qu'il s'agisse des migrants, ou des usagers de drogues, on ne peut pas faire l'économie d'un traitement politique de leurs problématiques. Cela élargit le champ au-delà de ce que le TRT-5 a légitimité de faire, mais les associations peuvent relayer ce message auprès des pouvoirs publics.

Les personnes concernées par le dépistage tardif ne sont pas seulement celles auxquelles on s'attend : d'autres sont touchées (femmes mariées, « vieux » hétéros), alors qu'elles ne se sentent pas concernées par le Sida...

Comment éviter le retard massif au dépistage ? Il n'y a pas une solution unique puisqu'on s'adresse à une mosaïque de populations. Mais on dispose d'un certain nombre de pistes : pour les migrants en situation régulière, on a évoqué un parcours de soins, géré par l'ANAEM (ex OMI), où une incitation et une proposition au dépistage serait possible ; idem lors des visites proposées par la Sécurité Sociale à tout assuré ; les médecins traitants pourraient dépasser leurs représentations et proposer le dépistage, y compris à des femmes mariées... Les gynécologues sont particulièrement appropriés pour proposer des dépistages hors périodes de grossesse. L'Assurance Maladie pourrait attirer l'attention sur le dépistage via la lettre qu'elle envoie quatre fois par an à ses assurés. Les campagnes grand public de prévention ne sont pas assez individualisées, mais dans une relation directe médecin-personne, ou au travers de la lettre de l'Assurance Maladie, cela pourrait avoir plus d'impact.

Pour les personnes dépistées tardivement, se pose le problème de la prise en charge globale. Ce qui marche peut-être le mieux, c'est la prise en charge médicale, au moment de l'urgence vitale de la déclaration du Sida. Bien sûr il y a des choses à améliorer, des recherches à mener sur le syndrome de reconstitution immunitaire, la gestion des comorbidités, des toxicités accrues, etc. Mais tout le monde peut bénéficier des soins d'urgence à l'hôpital. La situation est beaucoup plus complexe pour les soins de suite : le système d'accompagnement n'est pas clair, il n'est pas homogène sur le territoire, particulièrement pour les étrangers en attente de droits. Même avec la réforme des COREVIH, on ne voit pas comment ce suivi pourrait être mis en place, dans la mesure où l'on sort de l'hôpital. La réforme des réseaux de soins va peut-être permettre d'implanter en ville un accompagnement de suite. Mais les personnes qui bénéficient de l'AME ont de grandes difficultés à accéder aux soins de ville, en raison du fréquent refus de l'AME en ville. Il y a quelque chose au niveau de la coordination – médicale, psychologique, sociale (dimensions précarité et lien social) – qui est un chantier sur lequel il faut travailler.

Un autre point que l'on n'a pas abordé, c'est le cas des personnes en recours aux soins tardifs, qui connaissent leur séropositivité depuis des années et n'ont pas pu ou pas voulu accéder aux soins. Il y a là une question d'accompagnement de l'annonce jusqu'au soin. Peut-être que les CIDAG ne sont pas l'endroit approprié, mais il faut réfléchir à l'annonce de la séropositivité, certes, mais aussi à l'accompagnement au soin. Les personnes en grande précarité, celles qui ont du mal à accéder à une substitution ne sont pas tournées vers le soin. Certaines personnes manquent d'estime de soi. Oui à la notion d'accès aux soins universels, mais il faut cultiver le désir de soin chez chacun.

Enfin, la question de la recherche : elle ne pose pas que des questions scientifiques, mais aussi des questions éthiques ; ne pas mettre à mal des populations en grande vulnérabilité en leur imposant le choix de la recherche à la place du soin, mais aussi ne pas dénier des recherches aux populations qui en auraient le plus besoin. Nous espérons qu'il y aura un accès conjoint aux soins et à la recherche pour toute personne porteuse d'une maladie grave. Enfin, il faut aussi ne pas soumettre ces populations vulnérables à des molécules en développement pour lesquelles les connaissances sont insuffisantes, ne pas compromettre leur avenir. Quand on sait que le risque de surmortalité est de 16 dans les 6 premiers mois, on ne peut pas rajouter un facteur de gravité supplémentaire en les soumettant à des molécules qui ne sont pas suffisamment explorées...

Plus que jamais, la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire est réelle : le social et le politique doivent s'intégrer pour diminuer les cas de prise en charge tardive et l'optimiser quand elle existe. On ne peut que déplorer l'absence du ministère de l'Intérieur, qui devrait être partie prenante de cette problématique. Mais tous les acteurs présents sont partie prenante : du soin, de la prise en charge, de la politique menée par ce pays, de la recherche. Travaillons ensemble et de manière concrète, dans le respect du droit et des Droits Humains, pour que ces cas diminuent et que les personnes prises en charge tardivement soient soignées au mieux. Je rappellerai un mot du professeur Massip : la prévention coûte moins cher que le soin précoce, le soin précoce coûte moins cher que le soin tardif. En matière de macroéconomie et de santé publique, on a tout intérêt à empêcher que les personnes arrivent à ce stade et à les traiter le plus tôt possible. Le coût pour la société sera moindre, en termes de soins et de transmission. Car quand une personne a conscience des risques de transmission et que, grâce au traitement, sa charge virale est basse, les risques de transmission sont alors limités. □



Coordonnées des intervenants

Dominique Blanc

TRT-5, Aides
Tour Essor, 14 rue Scandicci - 93508 Pantin Cedex
Tél : +33 (0)6 67 18 69 35
blanc@trt-5.org

Aimée Bantsimba-Keta

Ikambéré
39 boulevard Anatole France - 93200 Saint-Denis
Tél : +33 (0)1 48 20 82 60
aimée.keta@wanadoo.fr

Olivier Bouchaud

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Avicenne - 125 rue de Stalingrad - 93009 Bobigny
Tél : +33 (0)1 48 95 54 21
olivier.bouchaud@avc.ap-hop-paris.fr

Marcel Calvez

UFR de sciences sociales - Université de Rennes 2
Campus Villejean - Place du recteur Henri Le Moal
CS 24307 - 35043 Rennes
Tél : +33 (0)2 99 14 18 85
marcel.calvez@uhb.fr

Enrique Casalino

Service des urgences
Hôpital de Bicêtre - 78 rue du général Leclerc - BP 31
95272 Le Kremlin Bicêtre cedex
Tél : +33 (0)1 45 21 21 91
enrique.casalino@bct.ap-hop-paris.fr

Pascal Chevit

Lutte contre le VIH-SIDA et les IST
Direction Générale de la Santé
14 avenue Duquesne - 75350 Paris SP 07
Tél : +33 (0)1 40 56 55 31
Pascal.chevit@sante.gouv.fr

Annabel Dunbavand

Ministère de la Santé et des Solidarités
14 avenue Duquesne - 75350 Paris SP 07
Tél : +33 (0)1 40 56 60 00
annabel.dunbavand@sante.gouv.fr

Catherine Fagard

U593 - INSERM - ISPED
Université Victor Segalen Bordeaux 2
146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux cedex
Tél : +33 (0)5 57 57 12 14
catherine.fagard@isped.u-bordeaux2.fr

Bruno Lacarelle

Fédération de pharmacologie
Hôpital de la Timone - 13385 Marseille cedex 5
Tél : +33 (0)4 91 38 75 65
bruno.lacarelle@mail.ap-hm.fr

Olivier Lortholary

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Necker - enfants malades - Université Paris V
149 rue de Sèvres - 75743 Paris cedex 15
Tél : +33 (0)1 42 19 26 63
olivier.lortholary@nck.aphp.fr

Didier Maille

Comede / ODSE
Hôpital Bicêtre
78 rue du général Leclerc
BP 31 - 94272 Le Kremlin Bicêtre cedex
Tél : +33 (0)1 45 21 38 25
didier.maille@comede.org

Murielle Mary-Krause

U720 - INSERM
56 boulevard Vincent Auriol
BP 335 - 75625 Paris cedex 13
Tél : +33 (0)1 42 16 42 76
murielle.mary-krause@ccde.chups.jussieu.fr

Patrice Massip

Service des maladies infectieuses
Hôpital Purpan
place du docteur Baylac - TSA 4003
31059 Toulouse cedex 9
Tél : +33 (0)5 61 77 91 17
massip.p@chu-toulouse.fr

Sophie Matheron

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Bichat - Claude Bernard
46 rue Henri Huchard - 75018 Paris
Tél : +33 (0)1 40 25 88 92
sophie.matheron@bch.ap-hop-paris.fr

Jean-Michel Molina

AC 5 « Essais thérapeutiques » - ANRS
Hôpital Saint-Louis (service des maladies infectieuses)
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10 Paris
Tél : +33 (0)1 42 49 46 83
jean-michel.molina@sls.ap-hop-paris.fr

Ann Pariente-Khayat

DHOS
14 avenue Duquesne
75350 Paris SP 07
Tél : +33 (0)1 40 56 60 00
ann.pariante-khayat@sante.gouv.fr

Fabrice Pilorgé

TRT-5 / Act Up-Paris
45 rue Sedaine 75011 Paris
Tél : +33 (0)6 60 65 25 89
f.pilorge@laposte.net

Antonin Sopena

Act Up-Paris
45 rue Sedaine 75011 Paris
Tél : +33 (0)1 49 29 44 75
antonin.sopena@wanadoo.fr

Daniel Vittecoq

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

LE TRT-5
Groupe interassociatif
Traitements & Recherche Thérapeutique

Actions Traitements

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

Act Up-Paris

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

AIDES

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : +33 (0)1 41 83 46 46 — Fax : +33 (0)1 41 83 46 19
Franck Barbier / Dominique Blanc / Bruno Spire

Arcat

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

Dessine Moi Un Mouton

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

Nova Dona

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

Sida Info Service

190 bd de Charonne 75020 Paris
Tél : +33 (0)1 44 93 16 44 — Fax : +33 (0)1 44 93 16 00
Marek Korzek / Maxime Journiac

SolEnSi

24 rue du Lieutenant Lebrun 93000 Bobigny
Tél : 01 48 31 13 50 — Fax : +33 (0)1 48 31 15 05
Caroline Gasiglia

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

Coordination :

Elise Bourgeois-Fisson (maintenant remplacée par Dominique Blanc)
TRT-5

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : +33 (0)1 41 83 46 11 — Fax : +33 (0)1 41 83 46 89

Corinne Taéron
Arcat, TRT-5

c/o Arcat, 94-102 rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : +33 (0)1 44 93 29 21 — Fax : +33 (0)1 44 93 29 30

Nous tenons à remercier pour leur soutien :

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