

TRT-5

Rapport d'activité 2004

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
1. Introduction	4
2. Les actions marquantes	4
2.1 L'échec thérapeutique	5
2.1.1. Tipranavir, l'inhibiteur de protéase du laboratoire Boehringer Ingelheim	5
2.1.2. Fosamprénavir (Telzir)	5
2.2. Les effets indésirables	6
2.2.1. Remboursement et accès compassionnel au New Fill	6
2.2.2. Ostéodensitométrie	7
2.3 L'éthique dans la recherche	8
2.3.1. DNAtèque d'APROCO-COPILOTE	8
2.3.2. Les inhibiteurs de CCR5 – essais de phase II	9
2.3.3 Réaction à la médiatisation des résultats de recherche de l'équipe de Jean-Marie Andrieu	14
2.4. La politique du médicament et de la recherche	15
2.4.1. Révision de la loi Huriet : Transposition de la directive européenne 2001 sur les essais cliniques en droit français	16
2.4.2. Etats généraux de la recherche	17
2.4.3 Dispositif d'accès rapide au marché français après AMM européenne	17
2.4.3. ECRIN	18
2.4.4. Lettre aux parlementaires du groupe d'étude sur le sida de l'Assemblée nationale	18
2.5. Accès aux soins	19
2.5.1. Hausse du prix du Norvir	19
2.5.2. La double dispensation ville - hôpital	20
2.5.3. COREVIH	20
2.6 Evènements	21
2.6.1. Journée annuelle : les co-infections VIH-hépatites virales	21
2.6.2. Cab (Community advisory board) of Cabs de l'EATG - Madrid	22
2.6.3 CROI 2004 – San Francisco	22
2.6.4. Conférence mondiale de l'IAS - Bangkok	22
2.6.5. Journée « Désir d'enfant » - Toulouse	22
2.6.6 Deuxièmes journées de l'AFSSaPS	22
2.6.7 Réunion de l'AFSSaPS sur le rôle des associations	23
3. La vie interne du TRT-5	23
3.3. Les activités quotidiennes : collecte d'informations et représentation des malades	23
3.3.1. Les réunions du TRT-5	23
3.3.2. L'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)	24
3.3.3. Industrie pharmaceutique	25
3.3.4. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS)	25
3.3.5. Direction générale de la santé (DGS)	25
3.3.6 Groupe d'experts Delfraissy	26
3.3.7. European Aids Treatment Group (EATG)	26
3.3.8. Collectif Hépatites Virales (CHV)	26
3.3.9. Europe et Médicaments	26
3.4. Le fonctionnement interne	26
3.4.3. Changement au niveau de la coordination	26

3.4.4. La composition du TRT-5	27
4. Les outils de communication	27
4.1. Le site	27
4.2 Rimmil	28
5. Interventions.....	28
5.1. Séminaire sur la politique de recherche des hospices civils de Lyon	28
5.2. Colloque « Les patients et la recherche clinique » dans le cadre du cancer.....	28
5.3. Séminaire « Essais cliniques » de l'EFE	28
5.4. Congrès de la SFLS (Société Française de lutte contre le Sida)	29
5.5. Participation aux 55 ^{es} Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris.....	29
5. ANNEXES	29
Annexe 1 : Composition du groupe au 31 décembre 2004 et coordonnées des associations membres.....	29
Annexe 2 : Les 93 réunions du TRT-5 en 2004	31
Annexe 3 : Les textes et interventions.....	32
Prix du Norvir.....	33
Infection à VIH/sida : aspects éthiques des essais cliniques et du consentement éclairé.....	35
Un problème de transparence de la recherche.....	40
Les malades acteurs de la recherche.....	41

1. Introduction

Créé en 1992, le groupe de travail inter-associatif Traitements et Recherche Thérapeutique (TRT-5) est un collectif de huit associations de lutte contre le sida travaillant sur les traitements anti-VIH et la recherche thérapeutique. Les associations membres du collectif en 2004 sont : Act Up-Paris, Actions Traitements, Aides, Arcat, Dessine Moi Un Mouton, Nova Dona, Sol En Si et Sida Info Service. Le TRT-5 comprenait, à la fin de l'exercice 2004, 19 membres appartenant à ces huit associations (voir annexe 1).

Le TRT-5 se présente comme un cadre de travail où les associations mettent en commun leurs capacités d'expertise et de proposition. Ce fonctionnement permet de préserver les spécificités de chaque association, tout en oeuvrant à les rendre complémentaires par la recherche permanente de consensus.

Depuis sa création, le TRT-5 conserve les mêmes deux grands objectifs :

- collecter, auprès de tous les acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale, les informations les plus pointues et les plus récentes sur les traitements et la recherche thérapeutique. In fine, l'objectif est de mettre cette information à disposition des malades dans chaque association par différents moyens et sous une forme adaptée : publications périodiques (Remaides, Protocoles, JDS, InfoTraitements ...), permanences téléphoniques, groupes de paroles, réunions d'information, etc. ;
- faire connaître, en retour du premier objectif, à ces mêmes acteurs, les besoins des personnes atteintes par le VIH tels qu'ils nous sont rapportés au quotidien sur le terrain, et faire pression afin que ces attentes soient effectivement prises en compte.

Le TRT-5 est une structure qui a pour mission de représenter les patients auprès de tous les autres acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale, afin de défendre leurs points de vue et leurs intérêts.

En 2004, nous poursuivons nos activités dans les trois domaines prioritaires qui sont les nôtres depuis quatre ans : l'échec thérapeutique, les effets indésirables et l'éthique dans la recherche.

Pour ce qui concerne le fonctionnement du groupe, l'année 2004 est marquée par des changements au niveau de la coordination du collectif. Les deux postes de coordination sont renforcés par un passage à plein temps. Celui-ci était effectif dès le mois d'avril pour le poste d'Elise Bourgeois-Fisson. Frank Rodenbourg, membre de longue date du TRT-5 et coordinateur depuis deux ans, quitte son poste au mois de juillet ; il est remplacé par Corinne Taéron, désormais coordinatrice à temps plein du TRT-5. Militante engagée sur les questions thérapeutiques de la lutte contre le sida, Corinne Taéron était déjà membre du collectif pour l'association Arcat depuis plus d'un an.

2. Les actions marquantes

2.1 L'échec thérapeutique

En 2004, le TRT-5 se mobilise sur le problème de l'accès trop restreint aux antirétroviraux expérimentaux de l'industrie pharmaceutique pour des personnes en situation d'échec thérapeutique avancé. Nous rendons compte ci-dessous de plusieurs dossiers importants de l'année.

2.1.1. Tipranavir, l'inhibiteur de protéase du laboratoire Boehringer Ingelheim

En 2003, nous nous étions opposés à de nombreuses reprises au laboratoire Boehringer-Ingelheim sur la question de l'accès à cet inhibiteur de protéase (IP) en développement pour les patients en impasse thérapeutique. En effet, les difficultés rencontrées avec le T-20 semblaient ressurgir, le nombre de patients pouvant bénéficier de ce produit dans les essais était nettement inférieur aux besoins, et la campagne d'affichage que nous avons organisée ne provoquait pas de changement.

Au mois de février 2004, lors d'une réunion avec Boehringer Ingelheim, nous apprenons que les critères d'inclusion dans l'essai compassionnel .58 sont, dans les faits, assouplis par rapport à ce que spécifie le protocole : contrairement à ce qui était prévu initialement, des patients ne pouvant prendre de T20 et/ ou ayant un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ peuvent entrer dans l'essai. Lorsque nous avons connaissance de cette information, nous demandons donc, par courrier, à Boehringer Ingelheim, de communiquer sur ce point auprès des médecins et des patients. Nous souhaitons en effet que les personnes ayant besoin de tipranavir n'en soient pas privées faute d'information. Finalement, le laboratoire annonce officiellement en avril une modification des critères d'inclusion de l'essai compassionnel, permettant à davantage de patients de bénéficier de la nouvelle molécule.

Les résultats d'interactions avec les autres inhibiteurs de protéase arrivent progressivement au cours du printemps, donnant aussi des indications plus précises sur l'utilisation du tipranavir.

Par ailleurs, le laboratoire dépose, en mars 2004, une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte auprès de l'AFSSaPS. Cette ATU est refusée. Cependant, des ATU nominatives sont octroyées dès l'été 2004, et le nombre de patients en bénéficiant augmente régulièrement jusqu'à la fin de l'année.

2.1.2. Fosamprénavir (Telzir)

Fin mars 2004, l'EMA donne un avis favorable à l'utilisation du fosamprénavir (Telzir), prodrogue de l'amprénavir, dans l'infection à VIH. Nous demandons immédiatement une ATU de cohorte pour cette molécule, qui simplifie grandement le schéma de prise de l'amprénavir et facilite donc l'observance.

L'ATU de cohorte est refusée ; en avril 2004, après des discussions avec le laboratoire GSK et avec les autorités sanitaires, le fosamprénavir devient disponible dans le cadre d'ATU nominatives, sur la base de critères stricts.

Telzir fait également l'objet, au niveau français, d'une expérimentation de mise sur le marché accélérée (cf paragraphe 2.4.3.).

Telzir obtient finalement une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en juillet 2004. Grâce à la procédure accélérée, le produit est disponible à l'hôpital début août 2004.

2.2. Les effets indésirables

Les effets indésirables sont un sujet de travail inépuisable, qui demeure en 2004 parmi nos préoccupations premières. Poursuivant le travail entamé les années précédentes, le TRT-5 continue à travailler sur le dossier New Fill, un produit de comblement de la lipoatrophie du visage due au VIH et/ou aux traitements antirétroviraux. L'accès à l'ostéodensitométrie pour un diagnostic précoce de l'ostéoporose et de l'ostéonécrose a également fait l'objet d'un travail suivi tout au long de l'année, qui n'a pas encore abouti. Enfin, de ce point de vue, la fin de l'année 2004 est également marquée par le travail de préparation de la journée annuelle 2005, consacrée aux effets à long terme du VIH et des traitements.

2.2.1. Remboursement et accès compassionnel au New Fill

Au début de l'année 2004, le New Fill appartient aux laboratoires Dermik, filiale d'Aventis, et est accessible dans 19 centres en France par le biais d'un accès compassionnel. Les files d'attente sont très longues, et nous continuons à 2004 à nouer des contacts avec de nouveaux centres et de nouveaux praticiens, que nous mettons en relation avec Dermik pour élargir cet accès. Pendant toute la première partie de l'année, nous veillons de près à l'approvisionnement des centres inclus dans le programme d'accès compassionnel, et avons des contacts réguliers à la fois avec Dermik et avec les centres pour faciliter et élargir cet accès. En mars, nous adressons un courrier et distribuons, lors d'une journée nationale sur la réforme des CISIH, un tract s'adressant aux médecins des CISIH, faisant appel notamment aux dermatologues, aux chirurgiens plasticiens et aux infectiologues : il s'agit d'inciter les CISIH à se doter de médecins formés à la technique d'injection. Notre objectif est d'améliorer l'accès au New Fill.

Dans le même temps, nous insistons auprès de Dermik sur la nécessité de se préoccuper rapidement du manque de médecins formés, pour permettre l'élargissement de l'accès dans de bonnes conditions.

En janvier, Act Up-Paris obtient, lors d'une rencontre avec le ministre de la santé Jean-François Mattéi, l'engagement formel d'une prise en charge à 100 % du New Fill pour les séropositifs atteints de lipoatrophie du visage.

Au mois de février, le produit reçoit le marquage CE.

Au début du mois d'avril, la commission d'évaluation des produits et prestations (équivalent, pour les dispositifs médicaux, de la commission de transparence) rend un avis favorable sur le New Fill ; le dossier est donc transmis au comité économique des produits de santé (CEPS).

Le 8 juin, le dossier concernant l'acte d'injection du New Fill est soumis à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).

Le 18 juin, une réunion avec des interlocuteurs du ministère, de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) nous permet de constater que le dossier est toujours sur les rails et que le nouveau ministre de la santé, Philippe Douste-Blazy, reprend à son compte les promesses de son prédécesseur.

Nous suivons de près les négociations entre le laboratoire et le CEPS concernant le prix du produit, et entre l'ANAES et le DSS concernant les conditions d'injection et l'inscription de l'acte à la nomenclature.

Enfin, le 30 décembre 2004, le remboursement de l'acte d'injection du New Fill, ainsi que ses conditions, paraissent au Journal Officiel : l'acte est désormais inscrit à la nomenclature.

Il faudra cependant attendre le 15 février 2005 pour la parution du décret de remboursement du produit.

Malgré ses avancées, les questions et difficultés ne sont pas épuisées, et le dossier New Fill reste un dossier majeur pour le TRT-5 en 2005.

Le groupe de travail ad hoc du TRT-5, qui porte une partie de ce dossier pendant l'année, est constitué de membres du TRT-5, mais aussi de militants investis dans les associations, notamment Jacky Dubloulez (Act Up-Paris), Christian Christner (Actions Traitements), Carl Chesneau (Aides) et Thierry Prestel (Aides).

2.2.2. Ostéodensitométrie

Les premières publications faisant état de troubles osseux chez des personnes séropositives au VIH prenant des traitements HAART (multithérapies hautement actives) datent de la fin des années 90. Il s'agit de cas de fractures, rapportés sous forme anecdotique, chez des personnes ne présentant pas de facteur de risque apparent (femmes âgées de 30 ans). Des études évaluant la prévalence des ostéopénies et des ostéoporoses chez des personnes infectées par le VIH sont aussi réalisées.

Publiée dans la revue *Aids* en 2000, l'étude de Pablo Tebas compare la densité osseuse de 122 personnes réparties en trois groupes : des patients séropositifs prenant un traitement HAART avec inhibiteur de protéase (IP), des patients séropositifs prenant un traitement HAART sans IP et des personnes non atteintes par le VIH. Dans le cadre de cette étude, Pablo Tebas démontre que la proportion d'ostéopénies est significativement plus élevée chez les patients sous IP que dans les deux autres groupes. De même, la proportion d'ostéoporoses atteint 21 % dans le groupe avec IP, contre 11 % dans le groupe sans IP, et 6 % chez les personnes non infectées. Pablo Tebas ne trouve aucune corrélation entre les troubles osseux et les anomalies de la répartition des graisses (Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, Yarasheski KE., « Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy », *AIDS*. 2000 Mar 10;14(4):F63-7.).

Depuis 2000, la question d'une baisse accélérée de la densité minérale osseuse chez les patients VIH sous traitement reste controversée. Aucune des études menées n'a permis de trancher, et surtout de dégager des facteurs de risque spécifiques aux personnes atteintes par le VIH. Toutefois, le résumé des caractéristiques du produit de Viread (ténofovir) fait état d'une baisse significative de la densité minérale osseuse au niveau du rachis et de la hanche chez les patients ayant reçu du ténofovir dans le cadre des essais cliniques.

Par ailleurs, le groupe « Complications liées aux antirétroviraux » de l'action coordonnée 5 (AC5) de l'ANRS a initié une étude prospective (FOSIVIR, ANRS W128), dont les objectifs sont à la fois d'évaluer la prévalence de l'ostéoporose chez des patients VIH, et de tester l'efficacité – versus placebo – de l'alendronate dans cette population.

En 2004, sous l'impulsion d'Act Up-Paris, le TRT-5 se saisit de la question de l'ostéodensitométrie. L'ostéodensitométrie est une technique de mesure de la densité minérale osseuse ; en fonction de ses résultats, des mesures de prévention des fractures et une éventuelle thérapeutique anti-ostéoporose peuvent être prescrites au patient. L'objectif du TRT-5 est de faire inscrire l'ostéodensitométrie à la classification commune des actes médicaux (CCAM), afin de permettre son remboursement par la Sécurité sociale. Ainsi, cet examen coûteux deviendrait accessible aux patients quels que soient leurs revenus. Très tôt dans ce dossier, au cours d'une réunion avec l'association Act Up-Paris, le Ministre de la Santé de l'époque, Philippe Douste-Blazy, se montre favorable à la prise en charge de l'ostéodensitométrie par l'Assurance maladie pour les patients VIH.

A la suite de ces déclarations, des réunions de suivi sont organisées au cabinet du Ministre, sous la responsabilité d'Anne-Claude Crémieux et en présence des partenaires institutionnels (DGS, DSS, ANAES, CEPS), des associations membres du TRT-5 (Act Up-Paris, Aides), du Collectif Hépatites Virales et du TRT-5.

L'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) est parallèlement saisie sur cette question en 2004 : ses experts effectuent une évaluation visant à transmettre au ministre un avis sur l'inscription de l'ostéodensitométrie à la CCAM.

Tout au long de l'année 2004, le TRT-5 et ses associations membres préviennent toute perturbation de l'avancée du dossier par les évolutions réglementaires en cours (intégration de l'ANAES dans la nouvelle « Haute autorité de santé »).

A l'occasion du 1^{er} décembre 2004, dans un communiqué de presse rappelant la réalité de l'infection à VIH du point de vue des malades et la nécessaire prise en compte des effets indésirables des traitements, le TRT-5 souligne l'intérêt du remboursement de l'ostéodensitométrie chez des personnes cumulant les facteurs de risque d'ostéoporose.

L'avis de l'ANAES sur l'inscription de l'acte à la CCAM est finalement rendu en décembre 2004 (15/12/04) : l'agence transmet un « *avis favorable à l'inscription avec recommandations particulières* » et pour des « *indications spécifiques ou résiduelles* ». Ces indications n'incluent ni l'infection à VIH, ni la prise prolongée de traitements antirétroviraux, notamment ceux suspectés de toxicité osseuse, ni l'amaigrissement lié au VIH, mais considèrent essentiellement des antécédents de fractures, de corticothérapie prolongée ou de « *pathologies inductrices d'ostéoporose* ».

Le TRT-5 est à la fois surpris et déçu par l'avis de l'ANAES. Surpris, car les déclarations du Ministre de la Santé Philippe Douste-Blazy ont généré beaucoup d'espoirs parmi les activistes. Egalement, car l'ostéodensitométrie est un examen réalisé en grande partie dans un but de prévention et que nous sommes, en 2004, dans un contexte où l'on déplore le peu de moyens accordés au préventif par rapport au curatif, et l'impact négatif de ce déséquilibre sur la santé publique. Déçu, car si l'avis de l'ANAES ne préjuge pas de la décision du Ministre sur le remboursement, le TRT-5 est conscient que cela ne va pas faciliter les choses. Les indications finalement retenues par l'ANAES apparaissent particulièrement restreintes, même pour des populations auxquelles les ostéodensitométries sont couramment prescrites (femmes ménopausées).

Le TRT-5 continue bien sûr de suivre ce dossier en 2005.

2.3 L'éthique dans la recherche

Tout au long de 2004 le TRT-5 continue son travail de veille de l'éthique de la recherche. Notre rôle est de veiller à la protection adéquate des intérêts des patients, que ce soit d'un point de vue médical / thérapeutique ou d'information des participants à un essai.

Si nos relations avec l'ANRS sur ce point sont satisfaisantes, avec l'industrie pharmaceutique, la situation reste plus contrastée. Le dernier trimestre 2004 est en effet marqué par de nombreuses discussions contradictoires et par de véritables batailles autour du développement des anti-CCR5. Cela nous démontre que les relations que nous entretenons avec les laboratoires pharmaceutiques sont toujours en construction, et que l'audience que nous recevons parfois de leur part sur les questions éthiques n'est jamais assurée.

Nous rendons compte ici essentiellement du dossier anti-CCR5, qui est, et de loin, à la fois le plus difficile et le plus important de l'année 2004 en matière d'éthique dans la recherche.

2.3.1. DNathèque d'APROCO-COPILOTE

La cohorte APROCO-COPILOTE est une cohorte mise en place et promue par l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) pour étudier le suivi à long terme de personnes séropositives au VIH initiant une multithérapie comprenant un inhibiteur de protéase (IP). Il s'agit d'une cohorte nationale, multicentrique et multidisciplinaire : les variables cliniques, biologiques et socio-comportementales, en particulier l'observance, la dépression, les effets indésirables perçus par les patients y sont mesurés et analysés.

La DNAtèque d'APROCO-COPILOTE a été créée en 2001. Tous les patients d'APROCO-COPILOTE (sauf les perdus de vue) se sont vus proposer de participer à la DNAtèque et les volontaires ont signé un consentement spécifique.

La DNAtèque d'APROCO-COPILOTE est une banque d'ADN permettant à des chercheurs de mener des recherches génétiques sur l'ADN de plusieurs centaines de patients VIH. L'objectif des recherches génétiques menées sur la banque d'ADN d'APROCO-COPILOTE est de déterminer l'éventuel impact de certains facteurs génétiques sur l'évolution de l'infection à VIH, la réponse au traitement et les effets indésirables des antirétroviraux. Le TRT-5 suit les travaux relatifs à cette DNAtèque depuis le début et assiste aux réunions du comité de suivi. En 2004, dans le cadre de ces réunions, le TRT-5 plaide particulièrement en faveur de l'information des participants sur les résultats obtenus dans le cadre des recherches sur la DNAtèque.

Le premier résultat concerne le gène CCR5, et son variant, CCR5 delta 32. Ce gène joue un rôle dans l'entrée du virus au niveau de certaines cellules de l'organisme (en particulier les lymphocytes CD4). Plusieurs études montrent que la présence du variant delta 32 confère un degré de résistance au développement de la maladie chez des personnes ne prenant pas d'antirétroviraux. L'étude de ce gène est réalisée avec succès pour 93 % des patients de la banque d'APROCO-COPILOTE. Pour 7 % des patients, cela n'a pas été possible pour des raisons techniques. Chez les patients dont le gène a été étudié, une proportion de 16 % possède le variant delta 32, ce qui correspond aux résultats d'études similaires.

Le TRT-5 participe à la rédaction de la « gazette patient » qui paraît fin 2004. Dans celle-ci, la teneur des résultats globaux sur le gène CCR5, mais aussi leur signification et les recherches complémentaires qui doivent être menées, sont expliquées. En effet, l'influence du variant delta 32 sur l'évolution de l'infection n'est à ce jour pas connue chez les patients prenant des antirétroviraux. Les chercheurs vont donc devoir confronter les résultats génétiques aux autres paramètres étudiés dans la cohorte (charge virale, taux de CD4, évolution clinique). Lorsque ces analyses seront effectuées, et si elles montrent que le variant delta 32 possède un impact clinique significatif même en présence de traitement, alors les participants pourront à terme, s'ils le désirent, avoir connaissance des données les concernant sur le gène CCR5. Des informations importantes que le TRT-5 souhaite voir expliquées aux participants à la DNAtèque.

Des gènes autres que le CCR5 vont être étudiés sur cette banque d'ADN : des gènes du système immunitaire, (MIP1 β ligand du CCR5), des gènes impliqués dans les troubles du métabolisme lipidique et des troubles du système cardio-vasculaire, ainsi que des gènes intervenant dans le métabolisme des médicaments.

Le TRT-5 continue à suivre de près le déroulement des recherches. Le groupe est également attentif aux aspects de sécurité des données personnelles et aux procédures de dépôts de brevets relatifs aux recherches menées.

2.3.2. Les inhibiteurs de CCR5 – essais de phase II

Contexte

En 2004, le TRT-5 initie un travail important sur une nouvelle classe d'antirétroviraux – les inhibiteurs du co-récepteur CCR5 ou anti-CCR5 – qui se poursuivra largement en 2005.

Dès la mi-2004, trois candidats-médicaments appartenant à la famille des anti-CCR5 montrent des résultats intéressants *in vitro*, ainsi que lors des essais cliniques de phase I (administration pendant 7 à 15 jours, à un faible nombre de patients séropositifs peu avancés dans la maladie, de la molécule anti-CCR5 en monothérapie).

Ces trois candidats-médicaments sont :

- le SCH 690 (ex-Schering D), développé par le laboratoire Schering-Plough ;
- le GW 873 140 (ou GW 140), développé par GlaxoSmithKline (GSK) ;
- l'UK 427 857 (ou UK 427), développé par Pfizer.

En 2004, le TRT-5 rencontre Schering-Plough et Pfizer, et discute longuement avec ces deux laboratoires du design (plus précisément des critères d'inclusion et de la définition de l'échec) de leurs essais de phase II chez des patients naïfs de traitement antirétroviral. Cette discussion s'élargira et se poursuivra en 2005, par la rencontre avec GSK, par de nombreux échanges avec les trois laboratoires, les activistes européens, les cliniciens et les agences du médicament française (Afssaps) et européenne (EMEA).

Problématique

En 2004, le TRT-5 soulève une problématique commune aux essais de phase II d'anti-CCR5 promus par Schering-Plough (essai P03802), Pfizer (essai 1026) et GSK (essai CCR100136 et essai CCR102881).

Ces essais cliniques possèdent en effet plusieurs caractéristiques similaires :

- la population incluse doit être constituée uniquement de patients naïfs de traitement antirétroviral ;
- les critères d'inclusion sont très larges en termes de charge virale et de taux de CD4. Peuvent participer à ces essais des patients ayant des CD4 très bas ou très élevés, ainsi que de fortes charges virales ;
- les critères de définition de l'échec virologique sont en deçà des exigences actuellement requises en première ligne de traitement, à savoir : avoir une baisse rapide de la charge virale (- 1 log à la 4^e semaine, -2 log ou indéteçtabilité au seuil de 400 copies/mL à la 12^e semaine) et un contrôle de l'infection après 6 mois de traitement (indéteçtabilité au seuil de 50 copies/mL à la 24^e semaine) ;
- ces essais de phase II évaluent des anti-CCR5, molécules dont la sécurité d'emploi est encore très peu étayée en 2004. De nombreuses incertitudes demeurent (et demeurent même à l'heure de la rédaction de ce rapport) sur une éventuelle modification du tropisme viral, ses éventuelles conséquences, et même sur la méthode utilisée pour phénotyper les souches virales du patient. Le seul test disponible en 2004 possède en effet une marge d'erreur importante, qui peut entraîner l'inclusion de patients atteints de virus à tropisme mixte dans des essais réservés à des patients présentant un tropisme R5 pur. Alors que la mise en place de ces essais de phase II impliquant plusieurs centaines de patients s'organise, on ne dispose encore que de données très préliminaires, obtenues chez quelques dizaines de patients, en monothérapie, sur 7 à 15 jours.

Le TRT-5 formule des inquiétudes précises par rapport aux critères d'inclusion et aux définitions de l'échec utilisés dans les essais.

Ainsi, il est aujourd'hui démontré, d'après les données de nombreuses cohortes, que le risque de progression clinique est significativement plus élevé chez les personnes débutant un

traitement antirétroviral avec des CD4 inférieurs à 200/ mm³ et/ ou avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL. Dans ces conditions, le TRT-5 demande aux trois laboratoires pharmaceutiques de recueillir davantage de données d'efficacité et de sécurité d'emploi chez des patients dont le risque de progression clinique n'est pas augmenté (selon les paramètres actuellement reconnus : CD4 supérieurs à 200 / mm³ et charge virale inférieure à 100 000 copies/mL), avant d'exposer des patients dans une situation plus critique. Afin de préserver la sécurité des patients les plus avancés dans la maladie, le TRT-5 insiste sur l'importance de définir d'abord la dose optimale des nouvelles molécules chez des patients en situation « idéale » de mise sous traitement. Il n'est pas acceptable de prendre le risque de faire perdre des chances à des personnes que l'on sait déjà fragilisées, alors que des solutions thérapeutiques d'efficacité avérée et de tolérance connue existent. En outre, il ne faut pas négliger la complexité des situations dans lesquelles se trouvent les personnes prises en charge tardivement pour leur infection à VIH en France : il n'est déjà pas facile de supporter l'annonce d'une séropositivité ; mais quand s'ajoutent une précarité sociale (fréquente chez les personnes nouvellement contaminées), l'angoisse de débiter un traitement, voire de participer à un essai clinique...

De la même manière, le TRT-5 ne juge pas éthique de permettre l'inclusion dans de tels essais de personnes infectées par le VIH, mais ne nécessitant pas de traitement « dans l'immédiat », c'est-à-dire ayant des CD4 élevés (supérieurs à 350-400). Le TRT-5 rappelle à ce sujet la pression à laquelle sont soumis les médecins investigateurs : pour que leur centre clinique soit attractif, les recrutements doivent être rapides et conséquents. Le TRT-5 a d'ailleurs reçu des témoignages de personnes incluses dans des essais d'évaluation de nouveaux médicaments avec des CD4 aux alentours de 600 /mm³...

En ce qui concerne la définition de l'échec : le TRT-5 défend des critères plus « stricts » que ceux édictés par les protocoles. En effet, on sait désormais que la réussite du premier traitement antirétroviral est un facteur important de l'évolution à long terme de la maladie. Il est crucial qu'un premier traitement permette un contrôle rapide de la réplication virale, objectivé par des mesures de charge virale à 4 semaines (baisse d'1 log de la charge virale), à 12 semaines (indéteçtabilité de la charge virale au seuil de 400 copies/mL ou baisse de 2 log de la charge virale), ainsi qu'à 24 semaines (indéteçtabilité au seuil de 50 copies/mL). Pour le TRT-5, les exigences vis-à-vis des candidats-médicaments doivent être fortes, au moins égales aux exigences imposées aux actuelles HAART (multithérapies antirétrovirales hautement actives) en termes d'efficacité antirétrovirale ; cela est d'autant plus important lorsque ces molécules sont développées chez et pour des patients n'ayant encore jamais pris de traitement. Par ailleurs, le TRT-5 considère que la sécurité des patients impose un suivi étroit et exigeant : dès l'observation d'une baisse suboptimale de la charge virale, il faut réagir vite pour ne pas laisser des résistances aux traitements s'installer. Celles-ci pourraient assombrir l'avenir thérapeutique du patient.

Outre ces considérations communes aux essais des trois firmes, le TRT-5 formule des remarques particulières pour chaque essai.

L'essai de Schering-Plough

L'essai P03802 de Schering Plough possède la particularité de débiter par deux semaines de monothérapie de SCH 690 à différentes doses. Au terme de ces deux semaines, les patients prennent du Combivir (AZT/ 3TC) en sus du SCH 690 à différentes doses. Ces bras sont comparés à un bras témoin composé d'efavirenz (Sustiva) + Combivir.

Initialement, les critères d'inclusion de l'essai permettent l'inclusion de patients très immunodéprimés et ayant une forte charge virale ; l'échec du traitement n'est défini que par une mesure de charge virale à la 8^e semaine.

Le TRT-5 demande donc à Schering-Plough :

- d'autoriser uniquement l'inclusion de patients ayant au moins 200 CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 100 000 copies/ mL ;
- de ne pas permettre l'inclusion de patients ayant des CD4 élevés ;
- de définir l'échec virologique comme une baisse suboptimale observée à 4 semaines (moins d'1 log), à 12-16 semaines (moins de 2 log ou ARN VIH supérieur à 400 copies/mL), à 24 semaines (charge virale qui resterait détectable au seuil de 50 copies/mL).

Ces demandes font d'abord l'objet de négociations orales avec les représentants du laboratoire, tant au niveau français qu'au niveau de la maison-mère. Devant les réticences opposées par ces personnes, le TRT-5 écrit un courrier argumenté aux laboratoires Schering-Plough pour démontrer son attachement à la sécurité des patients. L'Afssaps et le CCPPRB (Comité de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale) concerné sont en copie de ce courrier. Dans l'intervalle, le TRT-5 révisé la notice patient de l'essai pour que les personnes aient les moyens de faire un choix éclairé, et discute avec les investigateurs de l'essai : tous prennent en considération les remarques formulées par le TRT-5.

Il faut préciser que les activistes européens de l'EATG (European Aids Treatment Group) formulent, sur ce même essai, des remarques qui convergent avec les requêtes du TRT-5.

En définitive, il faudra plusieurs mois de réflexion, et sans doute de négociation avec les autorités compétentes, pour que Schering-Plough revienne sur le design du protocole P03802. Dans un premier temps, le laboratoire consent à « recommander » aux investigateurs de n'inclure que des patients ayant des CD4 entre 150 et 400 CD4, et une charge virale inférieure à 100 000 copies/mL. Il leur rappelle aussi l'importance d'une baisse de l'ARN VIH d'1 log dès la 4^e semaine de traitement. Ce courrier est assorti d'une promesse d'amendements, qui se vérifiera effectivement, quelques semaines plus tard.

L'essai de Pfizer

L'essai de Pfizer est un essai de phase IIb/III, organisé en deux temps. Environ 200 patients sont inclus dans une première phase IIb dite de « run-in » comprenant 16 semaines de traitement. Les patients peuvent recevoir l'UK 427 à deux doses différentes associé à Combivir. Puis, plus de 800 autres patients sont recrutés dans le cadre de la phase III qui se poursuit jusqu'à 96 semaines. A priori, l'essai conserve ses trois bras jusqu'à la fin des 96 semaines. L'objectif primaire est un objectif de non infériorité par rapport au bras efavirenz (Sustiva) à la 48^e semaine. En « nichant » ainsi la phase II dans la phase III, Pfizer espère gagner plusieurs mois dans le développement de son produit.

Les informations que nous avons sur le protocole de Pfizer sont parcellaires : en effet, le laboratoire refuse de nous transmettre le protocole, ou même un résumé de protocole un peu étoffé, i.e. comportant les différentes étapes de suivi.

En revanche, nous savons que Pfizer ne souhaite mettre aucun critère de CD4 ni de charge virale (limite supérieure) pour les inclusions. Leur définition de l'échec est également en deçà des exigences de traitement actuelles.

Nous avons déjà noté un manque de transparence de la part de Schering ; Pfizer fait désormais montre d'une grande méfiance à l'égard du TRT-5 et divulgue très peu d'informations. Nous rencontrons des représentants français et américains du laboratoire le 10 novembre 2004. Pendant la réunion, l'ambiance est tendue ; nous supportons mal le discours très « langue-de-bois » des représentants du laboratoire. Nous sentons que les représentants de

Pfizer sont bien là pour nous écouter, mais nos remarques ne mèneront à aucune remise en question du design de l'essai : tout est déjà décidé, prêt à commencer. Ils disent avoir l'aval de la Food and Drug Administration, des investigateurs américains et français... et nous demandent de leur faire confiance.

Nous formulons à Pfizer des commentaires similaires à ceux transmis à Schering-Plough. Nous tentons également de communiquer avec les investigateurs français. Encore une fois, nos remarques convergent avec celles des activistes européens, même si ceux-ci proposent d'emblée des concessions au laboratoire (inclusion des patients à partir de 100 CD4 par exemple).

Essais de GlaxoSmithKline

Nous ne rencontrerons pas GSK en 2004, mais uniquement en janvier 2005. Toutefois, ce laboratoire nous transmet ses deux protocoles de phase II du GW 140 en novembre 2004 et nous les commentons dès leur réception.

GSK a prévu de mettre en place deux essais de phase II chez les patients naïfs :

- un essai « classique », incluant des patients de virus à tropisme R5 pur, comparant des bras GW140 (différentes doses) + Combivir versus efavirenz (Sustiva) + Combivir ;
- un essai « Kaletra », incluant des patients de virus à tropisme mixte R5X4, comparant des bras GW 140 (différentes doses) + lopinavir/r (Kaletra) versus lopinavir/r (Kaletra) + Combivir.

Les critères d'inclusion retenus par GSK posent des problèmes similaires à ceux notés pour les essais Schering et Pfizer. Et la définition de l'échec n'est pas non plus totalement sécurisante. Des remarques proches à celles adressées à Pfizer et Schering-Plough sont transmises par mail à GSK fin 2004.

Actions de la fin 2004

Les commentaires sur les essais repris ci-dessus ne sont pas exhaustifs : de manière générale, nous sommes préoccupés par l'évaluation de ces nouvelles molécules, par le manque de fiabilité du test de tropisme et par le suivi du tropisme dans les essais. Nous ressentons une compétition entre les trois laboratoires et avons l'impression que tout est fait pour que les recrutements et les essais aillent vite, peut-être au détriment de la sécurité des personnes incluses. Dans ce contexte, nous craignons que des personnes reçoivent des traitements qui ne seraient pas les plus adaptés à leurs situations.

Cette réflexion est nouvelle pour le TRT-5. Par le passé, le groupe devait souvent, au contraire, plaider l'élargissement des critères d'inclusion des essais. L'objectif était alors de permettre l'accès à de nouvelles molécules pour des personnes n'ayant plus de solution thérapeutique efficace.

Dans ce dossier, pour la première fois, une classe entière de médicaments (les anti-CCR5) est développée en priorité chez des patients naïfs de traitement. Or la situation d'une personne n'ayant encore jamais pris de traitement n'a que peu de points communs avec celle d'une personne ayant épuisé tous les traitements disponibles sur le marché. La problématique rencontrée avec les anti-CCR5 est nouvelle et appelle une réflexion sur des bases renouvelées ; nous refusons la mauvaise foi de certains de nos détracteurs qui pointent une contradiction entre nos attitudes passées et présentes et sous-entendent que nous modifions notre discours sans raison valable.

En décembre 2004, lassés de répéter la même argumentation et d'entendre les mêmes réponses, conscients d'être face à un problème important, nous décidons de plaider en faveur

d'une réflexion et d'une prise de position générale des acteurs de la recherche médicale en France et en Europe.

Nous adressons donc un courrier en ce sens à l'Afssaps, à l'EMEA, aux CCPPRB de France, et demandons au Conseil national du Sida (CNS) de se saisir du dossier. Nous sollicitons également le groupe d'experts du rapport Delfraissy, qui initie une consultation de ses membres, mais ne prendra pas position sur cette question en 2004.

En parallèle, à la conférence de Glasgow (Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 14-18 novembre 2004), une réunion a lieu entre Pfizer, les investigateurs de l'essai 1026, les activistes européens et un représentant du TRT-5. Cette réunion aboutit à une proposition de compromis que le TRT-5 juge insuffisante (critère d'inclusion à 100 CD4) et qui ne sera de toute façon jamais concrétisée par Pfizer. Le TRT-5 émet alors un communiqué de presse diffusé lors de la conférence de Glasgow (« HIV 7: les séropos s'adressent à Pfizer et consorts : “ oui aux nouvelles molécules - pas à n'importe quel prix” »).

Nous apprenons en décembre que l'Afssaps a finalement contacté les trois promoteurs pour leur demander s'ils acceptent de participer à la phase pilote d'application de la nouvelle directive européenne sur les essais cliniques. Dans le cadre de cette phase pilote, l'Afssaps analyse les protocoles et doit donner une autorisation au promoteur pour que l'essai débute en France. Les trois laboratoires acceptent, ce qui repousse la mise en place des essais.

En 2005, à la suite d'une demande de saisine exprimée par le TRT-5, le Conseil national du Sida (CNS) rendra un avis sur la question de l'inclusion de patients naïfs de traitement avancés dans la maladie dans des essais de définition de doses. Cet avis sera pris après audition des différentes parties (Schering-Plough, Pfizer, GSK, Afssaps, TRT-5), dans le cadre de ce « dossier anti-CCR5 ».

A l'heure où nous rédigeons ce rapport, le débat sur les anti-CCR5, et plus largement sur l'inclusion de patients naïfs de traitement, mais avancés dans la maladie, dans des essais de définition de doses, est loin d'être achevé. Cette problématique est très liée à la mondialisation des essais observée ces dernières années. Elle interroge aussi le positionnement et la marge de manœuvre des cliniciens, des agences et des activistes par rapport aux laboratoires pharmaceutiques.

2.3.3 Réaction à la médiatisation des résultats de recherche de l'équipe de Jean-Marie Andrieu

Par le passé, le TRT-5 et ses associations membres ont déjà eu à faire face à des médiatisations maladroites de résultats de recherches vaccinales. Au TRT-5, personne n'a oublié l'affolement qui a suivi la publication en une du Parisien d'un article intitulé « Enfin un vaccin pour les malades du sida », faisant référence aux premiers résultats des essais ANRS Vacciter et Vaccil-2. La recherche médicale et l'infection à VIH/ sida sont deux sujets sensibles, nécessitant une prudence et une précision de langage que les médias peinent parfois à respecter. Résultat : des titres à l'emporte-pièce, des communiqués trompeurs, des informations tronquées. Fin 2004, le TRT-5 est une nouvelle fois confronté à la médiatisation dangereuse de résultats de recherches vaccinales.

A la veille du premier décembre 2004, jour de la Saint Sida, nous sommes alertés de la publication, sur le site de Valeurs actuelles, d'un article relatant les résultats « très encourageants » de travaux sur un vaccin anti-VIH destiné aux personnes séropositives. L'instigateur de ces recherches, menées au Brésil, est un scientifique français déjà connu pour ces travaux controversés sur la ciclosporine et les corticoïdes : Jean-Marie Andrieu. Valeurs actuelles a la primauté du scoop, car l'article source ne paraîtra dans Nature Medicine que quelques jours plus tard. Rapidement, l'AFP lance une dépêche sur le même sujet, qui sera reprise en intégralité et sans analyse par plusieurs médias, dont Le Monde.

La brève de l'AFP met le feu aux poudres au sein des associations. Elle n'analyse pas la valeur scientifique des résultats obtenus ; elle ne pondère pas l'intérêt des résultats obtenus par les limites de la recherche. Citons par exemple le nombre de participants à la recherche (18), bien trop faible pour tirer des conclusions ; mais il y a aussi le procédé de fabrication du vaccin, qui implique une préparation individuelle et exclut donc toute commercialisation à grande échelle de ce vaccin destiné aux séropositifs. L'étude souffre également d'un biais majeur : elle ne possède pas de groupe témoin. Une analyse plus approfondie des limites de la recherche ne serait pas pertinente ici, mais les médias auraient dû prendre la peine de nuancer l'intérêt de ces travaux en faisant appel aux regards de spécialistes avertis. Or, ce n'est pas ce qu'ils font dans un premier temps. Ils reproduisent simplement la communication de Jean-Marie Andrieu.

Cette dernière est aussi maladroite et dangereuse à d'autres égards. En effet, dans ces déclarations à l'AFP, le scientifique n'hésite pas à dire : « Un an après le vaccin, 8 patients conservaient une concentration de virus dans le plasma diminuée de plus de 90 %, et chez 4 d'entre eux la concentration virale était devenue inférieure à 1000 particules/mL les rendant de ce fait en principe non contaminants ». Cette phrase sera reprise par de nombreux médias. Elle comporte pourtant un message désastreux en termes de prévention : elle suggère en effet à toutes les personnes dont la charge virale est inférieure à 1000 copies/mL qu'elles ne peuvent pas contaminer leurs partenaires. Cela est faux ; la charge virale plasmatique et la charge virale dans les liquides génitaux peuvent différer. Et quand bien même, pourrait-on conclure à l'impossibilité d'une contamination avec une charge virale génitale faible ? Encore une fois, la médiatisation entraîne la diffusion d'un message incomplet qui en devient erroné et dangereux.

En réaction, le TRT-5 et ses associations membres publient un communiqué de presse le 3 décembre 2004 ; il est intitulé « Des médias irresponsables, un scientifique coupable : Le collectif TRT-5 (1) et les associations Act Up-Paris, Actions Traitements, AIDES, Arcat, Sida Info Service, Dessine Moi Un Mouton et Sol En Si dénoncent le scandaleux battage médiatique autour d'une recherche vaccinale contre le VIH ».

Suite à la diffusion de ce communiqué, le TRT-5 reçoit plusieurs messages de soutien. Des médias demandent également des explications au groupe. Enfin, Jean-Marie Andrieu menace d'intenter un procès à l'encontre des associations.

2.4. La politique du médicament et de la recherche

En 2004, les dossiers de lobbying politique concernant la politique du médicament et de la recherche représentent une part non négligeable de notre activité.

Le travail sur la révision de la loi Huriet se poursuit en 2004, et sera encore d'actualité en 2005.

Les états généraux de la recherche sont également une occasion de formuler et de faire valoir l'expérience et l'expertise que nous avons accumulées au fil des ans en matière de politique de la recherche, et de souligner l'importance de la représentation des malades dans ce domaine.

Nos relations avec l'Afssaps et les sujets que nous abordons avec ses représentants marquent aussi une reconnaissance de notre expertise dans le domaine réglementaire. Enfin, si l'intérêt pour le travail de lobbying politique n'est pas également partagé au sein du groupe, la répartition et l'organisation de ce travail s'est faite plus facilement en 2004 qu'en 2003. Aujourd'hui, dans le groupe, chacun s'accorde sur la légitimité du TRT-5 à travailler sur certains dossiers relevant de la politique du médicament et de la recherche, ainsi que sur notre capacité à nous en emparer.

2.4.1. Révision de la loi Huriet : Transposition de la directive européenne 2001 sur les essais cliniques en droit français

En 2003, le TRT-5 avait commencé à travailler sur la réforme annoncée de la législation française concernant la recherche biomédicale, qui consiste en l'application d'une directive européenne adoptée en 2001. Cette directive a pour objectifs de faciliter l'organisation d'essais cliniques avec des centres d'investigation dans plusieurs pays de l'Union Européenne et de définir un niveau minimum commun de protection des participants dans des essais cliniques.

Nous avons obtenu, à la fin de l'année 2003, que les premières lectures de la loi à l'Assemblée nationale et au Sénat intègrent au texte de loi certaines de nos exigences.

Nous continuons ce travail en 2004, avec le passage du texte en deuxième lecture à l'Assemblée et au Sénat.

Nos propositions, légèrement modifiées pour certaines par rapport à la première lecture du projet de loi, visent à :

- améliorer la représentation des malades et usagers du système de santé au sein des futurs Comité de Protection des Personnes (CPP) ;
- faciliter l'accès à l'information sur les projets de recherche clinique (accès public à la base de données des essais cliniques/répertoire des essais cliniques, mise à disposition des textes des protocoles aux associations qui en font la demande) ;
- accroître la protection des personnes (évaluation des CPP, recours à des experts indépendants dans certains cas, obligation des promoteurs à prévoir la prise en charge à la fin des essais) ;
- améliorer l'information des personnes qui se voient proposer de participer à un essai clinique (obligation pour les CPP d'évaluer la lisibilité et l'intelligibilité des notices d'informations, information sur la prise en charge à la fin de l'essai dans la notice) ;
- permettre une meilleure information des participants à un essai (possibilité non seulement pour eux d'avoir une information sur les résultats globaux de la recherche, mais aussi sur les résultats individuels).

Pour cette seconde lecture, nous mettons à jour et adaptons les propositions que nous avons élaborées en fonction des résultats de la première lecture, et réalisons un travail de lobby semblable à celui que nous avons réalisé pour la première lecture : diffusion de nos propositions et des argumentaires, rendez-vous de discussion sur ces points avec des députés et sénateurs susceptibles de déposer nos propositions d'amendements, et/ou de les soutenir. De plus, nous demandons aux membres des associations du TRT-5 d'envoyer des courriers à leurs députés respectifs pour les sensibiliser aux enjeux de ce projet de loi. Il nous faut également réagir dans l'urgence à certaines nouvelles propositions formulées sous le lobby du LEEM (Les Entreprises du Médicament), qui menacent notamment de réduire le pouvoir décisionnaire des comités de protection des personnes.

A l'issue des seconds passages de la loi devant le Sénat et l'Assemblée nationale (fin de l'été), notre conclusion est la suivante : la loi, plutôt satisfaisante au départ en matière de protection des personnes, a encore progressé sur ces aspects ; en revanche, en matière de transparence, le compte n'y est pas. Ce constat nous mène à poursuivre le travail en participant autant que nous pouvons, en 2005, à l'élaboration des décrets et arrêtés d'application, et en suivant la mise en place de ces mesures. Tout cela est en cours à ce jour.

Sur ce thème, voir en annexe du rapport l'article paru à l'été 2004 dans la revue *Thérapie*, ainsi que l'interview parue en octobre 2004 dans le JDS.

2.4.2. Etats généraux de la recherche

En 2004, en vue d'une réforme de l'organisation de la recherche en France, une consultation de la communauté scientifique est réalisée dans le cadre des Etats généraux de la recherche. Le TRT-5, en tant que collectif d'associations comprenant des usagers de la recherche, juge important de mener sa propre réflexion sur la recherche en France et d'apporter sa contribution à cette large consultation.

Des représentants du TRT-5 et du Collectif Hépatites Virales (CHV), ainsi que des membres d'associations représentées au sein du TRT-5 (notamment Act Up-Paris), constituent donc un atelier local intitulé « *Malades acteurs de la recherche* ». Durant les mois de mai et juin 2004, l'atelier se réunit à plusieurs reprises dans les locaux associatifs, afin d'analyser l'expérience acquise dans le domaine de l'infection à VIH/sida et d'en tirer les enseignements transposables à l'ensemble des pathologies et à la recherche médicale en général. Finalement, les travaux de l'atelier local aboutissent à plusieurs propositions relatives à la place des malades dans la recherche, résumées dans un document situé en annexe de ce rapport. Dans leur globalité, ces propositions vont bien plus loin que les débats usuels autour du thème « Science et société », animés par la communauté scientifique : les associations réunies au sein de l'atelier « *Malades acteurs de la recherche* » revendiquent une reconnaissance de la place du malade « *expert de sa maladie* », et donc usager de la recherche, ainsi qu'une représentation active au sein des institutions de recherche. Au-delà de cette place de représentant, les membres de l'atelier insistent sur la question des moyens à mettre en œuvre pour que la représentation prenne tout son sens : le malade représentant les usagers de la recherche doit pouvoir accéder à l'information comme les professionnels de la recherche et voir son rôle reconnu par la société sans rester un éternel bénévole (il est trop difficile de mener de front un emploi salarié à plein temps, une lutte contre la maladie et un engagement associatif). Enfin, de l'avis des membres de l'atelier local, la société ne pourra pas se contenter d'une information sur la recherche vulgarisée et résumée : la transparence est la valeur à mettre en avant, pour que les gens aient confiance en la recherche, pour que les malades français puissent connaître les espoirs portés par la recherche et y participer. Le TRT-5 est par exemple très favorable à la création d'un répertoire des essais cliniques le plus exhaustif et le plus précis possible. Ce qui ne signifie pas qu'il ne doit pas être intelligible.

La synthèse des travaux de l'atelier « *Malades acteurs de la recherche* » est transmise et intégrée au rapport du Comité local des Etats généraux de la recherche (CIOEG) de Paris Centre (annexe 4 du rapport « Etats Généraux de la recherche - Région Paris centre », 28 juin 2004, <http://etats-generaux-paris.dyndns.org/contenu/conclusions/EGParisJuin2004.pdf>). En outre, lors des Assises clôturant les Etats généraux (28-29 octobre 2004, Grenoble), Fabrice Pilorgé, membre d'Act Up-Paris et représentant au TRT-5, est auditionné par le groupe de travail « Science et Société » du Comité d'Initiative et de Proposition (CIP), qui regroupe des représentants des chercheurs et des personnalités scientifiques, comme Mrs Beaulieu et Brézin. Fabrice Pilorgé insiste notamment sur l'importance d'un « dialogue permanent au sein des organismes de recherche, entre usagers et chercheurs ». Le rapport final du CIP devrait être pris en compte pour le projet de loi d'orientation et de programmation de la recherche.

2.4.3 Dispositif d'accès rapide au marché français après AMM européenne

Lors de la réunion du 7 avril 2004 avec l'Afssaps, le TRT-5 aborde la question de l'accès au fosamprénavir (Telzir). Ce médicament vient d'obtenir un avis européen favorable à la mise sur le marché, mais n'est pas encore disponible en France.

Le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir (Agénérase), qui permet d'améliorer les modalités de prise du traitement anti-VIH : alors qu'Agénérase doit être pris à raison de 8 capsules deux fois par jour, un comprimé de Telzir pris matin et soir permet d'obtenir une efficacité et une tolérance similaires.

A l'occasion de la discussion sur Telzir, l'Afssaps et le TRT-5 constatent l'inadaptation du système des ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) à ce genre de situation : Telzir doit-il bénéficier d'une ATU normalement réservée à des médicaments répondant à une « urgence vitale » ? Le bénéfice en termes d'observance, pour certains patients très lourdement traités, ne justifie-t-il pas la mise en place d'une ATU ? Pour le TRT-5, la réponse à cette question est positive ; pour l'Afssaps, la crainte d'une dérive du système des ATU prévaut.

En dépit de ces divergences, le TRT-5 et l'Afssaps s'accordent sur un point : une procédure accélérée d'accès au marché français, destinée aux médicaments passant par la procédure d'enregistrement centralisée et ayant obtenu un avis favorable de l'EMA, doit être instaurée. Le délai de plusieurs mois s'écoulant entre le feu vert de l'Agence européenne et la commercialisation effective en France doit être réduit au maximum, pour le bénéfice des patients français. Lors de la réunion du 7 avril, les représentants de l'Afssaps informent d'ailleurs le TRT-5 qu'ils ont déjà commencé à travailler en ce sens avec la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de la sécurité sociale (DSS).

Dans le nouveau dispositif imaginé par les autorités, l'évaluation du dossier par la commission de la transparence pourrait débiter sans attendre la procédure administrative d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché européenne, i.e dès que le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) rendrait un avis favorable. Ce dispositif est mis en œuvre pour la première fois en 2004 avec Telzir. Parallèlement, le produit bénéficie d'une ATU nominative, dont les critères sont très restreints.

Telzir est finalement commercialisé en France vers la fin de l'été 2004. L'expérimentation du nouveau dispositif de mise sur le marché accélérée s'avère concluante et reproductible. Le TRT-5 continue à suivre ce dossier en 2005.

2.4.3. ECRIN

ECRIN est un réseau européen des infrastructures de recherche clinique (European Clinical Research Infrastructures Network), coordonné par Jacques Demotes.

Au mois de septembre 2004, un atelier est organisé en France ; il s'agit de dresser l'état des lieux français et de créer une synergie entre les forces en présence. Jacques Demotes nous contacte pour une intervention sur la place des patients dans une telle perspective. Pour le TRT-5, c'est l'occasion de découvrir le travail du réseau, mais également que la question de l'investissement des patients dans la recherche n'est pas un acquis, y compris dans de grandes structures publiques de recherche.

Ainsi, nous décidons de suivre l'évolution des débats et du travail du réseau, de manière à mettre à disposition nos compétences et notre expertise, le cas échéant, mais aussi à veiller à ce que des initiatives prometteuses de coordination de la recherche ne se construisent pas en laissant en marge les groupes de patients.

2.4.4. Lettre aux parlementaires du groupe d'étude sur le sida de l'Assemblée nationale

Fin 2003, le groupe d'étude sur le sida de l'Assemblée nationale, présidé par Jean-Claude Lefort, souhaite diffuser à l'ensemble des parlementaires une « Lettre sur le sida ». Les objectifs de cette lettre sont d'informer les parlementaires de la situation d'une épidémie particulièrement préoccupante et de les sensibiliser aux différents points de vue portant sur des thématiques données.

Le TRT-5 est contacté fin 2003 pour participer à la conception et à la rédaction de la première « Lettre sur le sida ».

Cette collaboration se poursuit en 2004. Sur les différents thèmes choisis par Jean-Claude Lefort (chaque lettre est consacrée à une thématique particulière de l'infection à VIH), le TRT-5 élabore des articles axés sur les aspects thérapeutiques et de recherche.

- Printemps 2004 : la lettre est consacrée au thème « Femmes et VIH ». L'article « *La recherche sur le VIH a si longtemps « oublié » les femmes* », signé par le TRT-5, est un entretien avec Anne-Sophie Glouzman, docteur en pharmacie ; il aborde la question de la place des femmes dans la recherche, le manque d'études sur les spécificités de l'infection chez la femme, ainsi que les évolutions nécessaires en ce domaine.
- Été 2004 : la lettre est consacrée aux gays. L'article du TRT-5 traite du traitement d'urgence post-exposition.
- Hiver 2004 : la lettre est consacrée à la recherche dans l'infection à VIH. A cette occasion, le TRT-5 signe un article inspiré du texte « *Malades, acteurs de la recherche* », contribution inter-associative du TRT-5 et du CHV aux Etats généraux de la recherche.

2.5. Accès aux soins

2.5.1. Hausse du prix du Norvir

Fin 2003, les laboratoires Abbott prennent la décision d'augmenter de plus de 400 % le prix du Norvir (ritonavir) aux Etats-Unis : le coût du traitement par Norvir (à la posologie utilisée en booster) passe brusquement d'environ 55 dollars par mois à près de 265 dollars par mois. La communauté internationale des activistes est particulièrement marquée par cette décision, prise en catimini, pour un médicament en situation de monopole, et sans contrepartie (mais avec des promesses) pour les malades.

Par solidarité avec les malades américains, mais aussi pour protester contre une stratégie commerciale abjecte et susceptible de nuire à l'innovation, le TRT-5 émet un communiqué de presse dénonçant Abbott, à l'occasion de la 11^e CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8-11.02.04, San Francisco, USA) (Communiqué de presse : « Abbott, fossoyeur de la recherche anti-VIH, se paie au prix des vies humaines »). Le TRT-5 s'associe ainsi aux protestations de l'European Aids Treatment Group (EATG) et de l'Aids Treatment Activists Coalition (ATAC).

Les laboratoires Abbott n'étant pas revenus sur leur décision, le TRT-5 poursuit son action contre la hausse du prix du Norvir par une intervention orale réalisée dans le cadre d'un symposium Abbott (Paris, le 18.03.04). Eugène Rayess, membre d'Actions Traitements et du TRT-5 lit, devant l'assistance des médecins français, un texte expliquant la révolte des malades face à une décision jugée « obscène ». Cette intervention est longuement applaudie. Le texte figure en annexe du rapport.

Malheureusement, bien qu'ayant fait de multiples concessions (accès gratuit au Norvir pour tous les malades de faibles revenus qui le demandent, etc.), Abbott maintient sa décision d'augmenter le prix du Norvir.

Le TRT-5 demeure attentif aux stratégies de la firme et entend veiller à ce que les engagements pris par le laboratoire à l'époque de cette polémique (le développement d'un

nouvel inhibiteur de protéase, et de nouvelles formulations de Kaletra et de Norvir apportant des avantages en termes de tolérance et de modalités de prise) soient respectés à terme.

2.5.2. La double dispensation ville - hôpital

Le 13 janvier 2004 se tient à la Direction générale de la santé (DGS) une réunion du comité consultatif de suivi de la double dispensation. Ce système autorise, pour certains médicaments (dont les antirétroviraux), une délivrance en officine de ville aussi bien qu'en pharmacie hospitalière. Cette double dispensation est importante pour les malades dont les conditions de prise en charge, le rapport au traitement, les impératifs et les possibilités de déplacement varient.

Le TRT-5 est présent lors de la réunion du comité consultatif. Il transmet à la DGS les témoignages qu'il reçoit sur ce point. Le groupe participe également à la préparation d'un décret qui modifie la dispensation de certains médicaments en pharmacie d'hôpital. Bien que ce décret ne concerne pas les antirétroviraux, le TRT-5 choisit de suivre avec attention son élaboration pour prévenir toute erreur d'interprétation ; en effet, des patients rencontrant déjà des difficultés pour obtenir leurs traitements antirétroviraux à l'hôpital, nous redoutons qu'un nouveau texte accentue la confusion.

Dans les mois qui suivent la parution de ce décret (28 juillet 2004), nous ne notons pas de problèmes particuliers liés à sa publication.

2.5.3. COREVIH

Dès 2003, nous sommes sollicités par la DHOS (direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins) pour participer au comité de pilotage de la réforme des CISIH. Le 18 mars 2004, nous sommes conviés à une journée nationale à la DGS, qui met en présence tous les acteurs potentiels des CISIH et de leur réforme. En avril, nous faisons parvenir nos commentaires sur le rapport d'étape qui établit un bilan des propositions élaborées en 2003. Malgré les délais un peu longs des institutions, nous constatons avec satisfaction que la plus grande part de nos propositions sont retenues. Elles consistent essentiellement en une définition précise de ce que nous souhaitons voir appliqué sous le vocable général de « prise en charge globale », et concernent la représentation des associations dans les comités de coordination des futurs nouveaux CISIH. Nous insistons également sur la nécessité d'inclure les UCSA (coordination des services médicaux en prison) et les PASS (permanences d'accès aux soins, destinées aux personnes sans couverture sociale) dans les nouveaux CISIH, compte tenu des difficultés particulières d'accès aux soins dans ces contextes.

Les premières propositions de textes à caractère réglementaire nous parviennent au mois de juin, et nécessitent que nous nous remettions au travail : il convient en effet, d'une part d'exprimer notre souhait de voir les nouveaux CISIH institués par un décret plutôt que par une circulaire - ils seront ainsi mieux protégés et pérennisés -, et d'autre part, de définir clairement les modalités de participation des associations dans ces nouvelles structures.

Cette dernière question soulevant des difficultés (inhérentes au dispositif de comité de coordination des futurs CISIH) et des questions qui concernent l'ensemble des associations, nous décidons en novembre de diffuser largement, avec l'aide de l'UNALS et de Sidaction, l'information sur la réforme en cours et les interrogations qu'elle suscite. Ainsi, chacun, dans le monde associatif, peut se positionner.

Les textes réglementaires et de recommandations avancent à la fin de l'année, mais le travail n'est pas terminé, et la question d'un décret comme celle des modalités d'implication des associations, restent d'actualité pour 2005.

2.6 Evènements

2.6.1. Journée annuelle : les co-infections VIH-hépatites virales

Après avoir traité des tests de résistance (1999), des dosages pharmacologiques des anti-rétroviraux (2000), des effets indésirables (2001), de l'échec thérapeutique (2002), et des immunothérapies (2003), le TRT-5 choisit en 2004 de consacrer sa 6^{ème} journée annuelle aux co-infections VIH - hépatites virales.

Cette journée, qui se tient le 23 avril 2004 à la DGS (salle Laroque), est réalisée en collaboration avec le CHV.

En France, 30 à 35 % des personnes séropositives au VIH sont co-infectées par les virus des hépatites B, Delta et/ou C. Les complications hépatiques sont une des premières causes de décès des personnes atteintes par le VIH. Ce constat est en partie imputable à une thérapeutique insuffisamment efficace, mal tolérée, et à une prise en charge souvent inadaptée. Le dépistage, crucial pour connaître une éventuelle co-infection et offrir au patient des soins adaptés à la complexité de sa situation, est encore insuffisant.

Les progrès lents de la prise en charge des co-infections et la fragilité des perspectives thérapeutiques inquiètent autant le TRT-5 que le CHV.

Si les différences de fonctionnement et de taille entre les deux collectifs rendent parfois le travail compliqué, la collaboration TRT-5/ CHV s'avère très enrichissante, car elle permet un apport réciproque de connaissances et de regards critiques sur la problématique des co-infections.

Revendications

Lors de cette journée, nous insistons sur l'importance capitale d'une prise en charge globale, prenant en compte les aspects thérapeutiques, sociaux et psychologiques, ainsi que la qualité de vie et les consommations (alcool, drogues) des personnes. Malgré l'urgence et l'insuffisance des traitements disponibles, les co-infections sont encore trop négligées par la recherche, que celle-ci soit publique ou privée. Les échecs thérapeutiques demeurent une préoccupation majeure.

Lors de la journée, nous abordons ces problématiques, nous identifions clairement les enjeux, les résultats que nous attendons de la recherche, et nous posons les exigences des malades en matière de prise en charge globale.

250 personnes participent à cette journée. Le public est composé de représentants associatifs, de médecins et chercheurs, de représentants des pouvoirs publics et de l'industrie pharmaceutique. La communication menée autour de l'organisation de la journée, tant auprès des acteurs de la lutte contre le sida qu'auprès des acteurs du domaine des hépatites virales, attire un public issu de toutes les régions de France. Les déplacements et logements des participants peuvent être pris en charge grâce à un budget spécifique.

Comme tous les ans, le TRT-5 édite une publication qui reprend toutes les interventions de la journée. En 2004, la parution de la brochure se fait assez rapidement par rapport à l'année précédente (en novembre 2004, soit « seulement » 6 mois après la journée), car le travail de rédaction est rémunéré et confié à une seule et même personne. La publication n'est pas une retranscription à la lettre des échanges réalisés lors de la journée, mais représente une synthèse des interventions, plus lisible et plus aisément compréhensible. Nous envisageons de garder le même format et la même procédure de publication à l'avenir.

2.6.2. Cab (Community advisory board) of Cabs de l'EATG - Madrid

A l'automne 2004, l'EATG (European Aids Treatment group, association européenne) décide d'organiser une rencontre entre les différents groupes nationaux de travail sur la recherche et les questions thérapeutiques en Europe, afin de créer des échanges et une dynamique commune à ces différents groupes. Le TRT-5 y est convié. La rencontre se tient à Madrid, du 16 au 19 décembre : neuf membres du TRT-5 y assistent.

Après des présentations de chaque cab (pour community advisory board), le travail s'organise en petits groupes afin d'identifier des collaborations, des stratégies et des modes de travail en commun.

Ces ateliers mènent à la création d'une mailing-list européenne d'échange d'informations comprenant un à deux membres de chaque groupe national, et à l'initiation d'un réseau horizontal de travail entre ces divers groupes.

2005 permettra de poursuivre cette initiative et d'en mesurer l'efficacité.

2.6.3 CROI 2004 – San Francisco

Trois membres du TRT-5 se rendent à la 11^{ème} CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), qui se tient du 8 au 11 février à San Francisco. Nous y diffusons un communiqué de presse dénonçant l'augmentation fulgurante du prix du ritonavir par le laboratoire Abbott, nous joignant ainsi aux voix des patients de nombreux pays.

D'autre part, nos « envoyés spéciaux » nous font un compte-rendu complet des nouvelles avancées scientifiques et des résultats des grands essais cliniques dans l'infection à VIH.

2.6.4. Conférence mondiale de l'IAS - Bangkok

Plusieurs membres du TRT-5 se rendent à la conférence mondiale de l'IAS à Bangkok (10-16 juillet 2004) au nom de leur association. La coordinatrice du TRT-5, Elise Bourgeois-Fisson, obtient également une bourse qui lui permet de participer à cet événement.

Comme tous les deux ans, cette conférence permet des rencontres entre activistes du monde entier, ainsi que la collecte d'informations de première main sur les questions thérapeutiques, épidémiologiques ou de prise en charge.

2.6.5. Journée « Désir d'enfant » - Toulouse

Les 6 et 7 mai 2004 se tiennent à Toulouse les troisièmes journées nationales « Désir d'enfant et VIH ». Deux membres du TRT-5 y assistent et en rendent compte au groupe. Pour le groupe, c'est l'occasion d'avoir une mise à jour sur les conditions d'accès à l'assistance médicale à la procréation et les problèmes rencontrés dans ce cadre.

2.6.6 Deuxièmes journées de l'AFSSaPS

Les 15 et 16 juin 2004 se tiennent à Paris les deuxièmes journées de l'AFSSaPS. Nous y collectons des informations précieuses sur l'application de la directive européenne de 2001 sur les essais cliniques. Par la suite, cela nous permettra de discuter de façon plus informée avec l'agence et avec la DGS de l'évolution de leurs missions en matière de contrôle des essais thérapeutiques et de transparence (la création d'un répertoire des essais cliniques par l'AFSSaPS est prévue par la directive). 2005 devrait être l'année de la mise en oeuvre effective de ces réformes.

2.6.7 Réunion de l'AFSSaPS sur le rôle des associations

Après avoir fait parvenir à diverses associations (dont le TRT-5), un questionnaire sur leurs attentes vis-à-vis d'une agence sanitaire, l'AFSSaPS organise le 2 décembre 2004 une réunion d'information et de débat sur le rôle des associations de patients au sein des instances de santé. Nous y sommes conviés, d'une part pour présenter notre collaboration avec l'agence, d'autre part pour participer au débat.

A l'issue de cette réunion, la constitution de quatre groupes de travail est décidée : « transparence et diffusion de l'information », « vigilance des produits de santé », « procédure d'échange entre l'AFSSaPS et les associations de patients », et « accès précoce aux médicaments » (ce dernier est créé sur proposition du TRT-5). La composition des groupes et leurs modalités de travail seront définies début 2005.

3. La vie interne du TRT-5

3.3. Les activités quotidiennes : collecte d'informations et représentation des malades

Les activités évoquées dans les pages précédentes ne constituent que la partie la plus marquante des activités du TRT-5. Elles s'inscrivent dans un fil continu d'activités quotidiennes, dont les objectifs sont de collecter une information médicale pointue pour la mettre à disposition des personnes atteintes dans chaque association, et de faire entendre les besoins des malades auprès de tous les acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale.

3.3.1. Les réunions du TRT-5

Le premier objectif du TRT-5 est de collecter une information médicale pointue afin de la mettre à disposition des personnes dans chaque association par le biais de revues (JDS, InfoTraitements, Protocoles, Remaides...), de permanences téléphoniques, de groupes de parole, etc. Cette veille informative passe par l'organisation de réunions avec tous les acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale (voir Annexe 2 pour la liste des réunions 2004).

Ainsi, nous avons organisé 93 réunions au cours de l'année 2004 :

- 13 réunions avec les laboratoires pharmaceutiques impliqués dans le champ du VIH
- 2 réunions de formation avec des chercheurs indépendants
- 3 réunions avec l'équipe de l'ANRS
- 5 réunions avec les investigateurs des essais ANRS
- 1 réunion avec des investigateurs d'essais hors ANRS
- 1 réunion du groupe de travail New Fill
- 5 réunions du groupe de travail Loi Huriet
- 2 réunions en vue de la journée co-infection VIH hépatites virales en avril 2004 (dont une du comité scientifique)
- 2 réunions en vue de la journée sur les effets au long terme du VIH et des traitements en avril 2005

- 2 réunions avec l'équipe dirigeante de l'Afssaps (la plupart des contacts se passent par téléphone)
- 2 réunions avec la DGS
- 1 réunion avec le ministère de la santé
- 52 réunions internes
- 5 autres.

Chacune de ces réunions fait l'objet d'un compte-rendu diffusé en interne au TRT-5. Ces comptes-rendus permettent ensuite à chaque membre du groupe de diffuser l'information la plus pertinente au sein de sa propre association.

Les réunions avec des interlocuteurs externes sont par ailleurs ouvertes à des membres de nos associations qui ne font pas partie du TRT-5.

Les annonces de réunions ainsi que les comptes-rendus (expurgés d'éventuelles informations confidentielles signalées expressément par nos interlocuteurs) sont diffusés par une liste de diffusion sur laquelle peuvent s'inscrire toutes les personnes travaillant au sein des associations du TRT-5.

3.3.2. L'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)

En 2004, nous conservons le même mode de travail avec l'ANRS qu'en 2003.

Le TRT-5 organise trois réunions trimestrielles avec le directeur et l'équipe de l'agence.

Marianne L'Hénaff et Emmanuel Trenado, remplacé par Françoise Thuret à partir de novembre 2004, représentent le TRT-5 au sein de l'action coordonnée (AC) 5 (essais cliniques). Emmanuel Trenado assure notre représentation au sein de l'action coordonnée sur les vaccins préventifs (AC28) jusqu'au mois de novembre 2004, et est ensuite remplacé par Hugues Fischer.

De plus, nous sommes nouvellement représentés :

- à l'AC cohortes (AC7) (par Fabrice Pilorgé)
- au conseil scientifique, depuis le mois de juillet 2004 (par Maxime Journiac)

Dominique Blanc continue à représenter le groupe à l'AC 26, mais cette dernière connaît un ralentissement de son activité et ne se réunit pas en 2004. Il en va de même pour le « groupe femme » de l'ANRS dans lequel Catherine Kapusta, puis Françoise Thuret (qui l'a remplacée à partir de juin 2004), représentent les associations.

En 2004, nous demandons à être représentés au sein du conseil d'administration de l'ANRS,. Nous ne rencontrons pas d'opposition de principe, mais les procédures de validation par le GIP sont très longues et n'aboutiront pas en 2004.

Nous demandons aussi à participer aux comités indépendants des essais de l'ANRS : le directeur de l'ANRS n'y est pas très favorable. La discussion se poursuit toute la deuxième partie de l'année sans trouver de conclusion.

Enfin, nous avons, au cours de l'année 2004, quelques discussions avec l'ANRS au sujet de l'enquête Vespa et de la communication des résultats aux personnes incluses : nous découvrons avec stupeur une partie des résultats de l'enquête lors d'un symposium de GSK au mois de mars, alors qu'aucune des personnes incluses n'a encore eu de retour. Nous faisons part de notre surprise et de notre insatisfaction ; malgré tout, il faudra attendre la fin du mois de novembre 2004 et deux nouvelles publications de résultats partiels avant que les patients ne reçoivent une lettre d'information.

3.3.3. Industrie pharmaceutique

En 2004, le TRT-5 organise 13 réunions avec différents laboratoires intervenant dans le domaine du VIH. Suivant la décision prise en 2003 de limiter les réunions « générales » avec l'industrie pharmaceutique (inutiles, ennuyeuses et trop « marketing »), nous rencontrons plus rarement les industriels, seulement lorsque des points précis et pressants doivent être discutés. Dans la mesure du possible, nous réglons les problèmes par téléphone ou par courrier. Les réunions sont plus chargées, parfois plus tendues, mais sans doute aussi plus productives.

3.3.4. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS)

Les premiers résultats du projet pilote de recueil de notification d'effets indésirables mis en place par l'Afssaps en 2002 sur une dizaine de sites volontaires, puis prolongé en 2003 avec participation des associations membres du TRT-5, ne sont rapportés qu'à la fin 2004. Bien que l'Afssaps en semble très satisfaite, ces résultats ne sont pas très précis ; nous comprenons donc avec difficulté l'enthousiasme de l'Afssaps.

Au cours de l'année 2004, nous continuons notre travail de collaboration avec l'Afssaps dans le domaine de la publicité destinée aux professionnels de la santé pendant une partie de l'année. Puis nous exprimons une certaine lassitude, due à la mauvaise qualité récurrente des publicités qui nous parviennent, signant l'inefficacité de ce contrôle a posteriori ; nous demandons à voir moins de dossiers, et surtout de façon plus précoce après le lancement de la campagne de publicité. Un malentendu entraîne l'arrêt des envois de publicités par l'Afssaps pendant toute la fin de l'année 2004.

Nos contacts avec l'agence durant cette année 2004 concernent essentiellement l'accès au fosamprénavir, au tipranavir, et la question des essais de phase II d'anti-CCR5 chez des patients naïfs. Ces dossiers sont détaillés dans les différents chapitres de ce rapport d'activité.

En février, Philippe Duneton quitte la direction de l'AFSSaPS, et est remplacé par Jean Marimbert. Soucieux de poursuivre une relation construite pas à pas et devenue productive avec le temps, nous rédigeons un communiqué de presse saluant le travail de Philippe Duneton, et exprimant l'espoir de voir ces échanges constructifs avec l'agence se poursuivre. On ne peut que se féliciter, à la fin de l'année 2004, de la manière dont Jean Marimbert a pris acte de cette demande.

3.3.5. Direction générale de la santé (DGS)

Nos contacts avec la DGS concernent en 2004 deux points essentiels : d'une part la réforme de la loi Huriet, qui donne lieu à deux réunions de discussion sur les prises de position de chacun, d'autre part la question du remboursement et de l'inscription à la nomenclature d'un certain nombre de produits et actes médicaux (New Fill, ostéodensitométrie, PCR VHDelta, dosages plasmatiques, tests génotypiques de résistance, marqueurs non invasifs de fibrose). Les dossiers PCR VHDelta et marqueurs non invasifs de fibrose sont menés en collaboration avec le CHV. Dans ce cadre, la DGS joue non seulement un rôle d'instance décisionnaire, mais aussi de facilitation des relations du TRT-5 et du CHV avec d'autres acteurs institutionnels : la DSS (direction générale de la sécurité sociale) et l'ANAES (agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé).

Trois de ces dossiers (PCR VHDelta, dosages plasmatiques et tests génotypiques de résistance) aboutissent à un arrêté publié au Journal Officiel le 31 décembre 2004. Le dossier New Fill est à la fin de l'année, en passe d'aboutir. Les autres sont « en cours ».

3.3.6 Groupe d'experts Delfraissy

Le TRT-5 est représenté au sein du groupe d'experts par Emmanuel Trenado et Hugues Fischer, pour une mise à jour partielle du rapport sur les recommandations de la prise en charge de l'infection par le VIH, concernant les stratégies thérapeutiques et la prise en charge des effets indésirables. Comme prévu, le rapport est présenté au public au cours de la conférence mondiale contre le sida à Bangkok en juillet 2004 ; sa publication est effective en septembre 2004.

3.3.7. European Aids Treatment Group (EATG)

L'EATG est un partenaire à la fois régulier et un peu distant du TRT-5 depuis plusieurs années ; des personnes membres des deux structures (Maxime Journiac, Frank Rodenbourg et Emmanuel Trénado en 2004), se chargent régulièrement de transmettre l'information dans les deux sens sur les questions importantes. Cependant, pendant cette année 2004, les contacts entre le TRT-5 et l'EATG sont plus intenses : ils débutent par une opposition de stratégie sur « l'affaire des anti-CCR5 » entre les deux collectifs (voir la section du rapport d'activité dédié à ce dossier), et se poursuivent en décembre 2004 par le Cab of Cabs, organisé par l'EATG, qui permet des discussions constructives entre les membres de l'EATG et les membres des différents groupes nationaux travaillant sur la recherche et les traitements en Europe.

3.3.8. Collectif Hépatites Virales (CHV)

Le travail avec le Collectif Hépatites Virales est particulièrement riche et fructueux cette année 2004, puisqu'il comporte la co-organisation de la journée annuelle sur les co-infections VIH-hépatites, et la prise en charge commune de dossiers de lobbying réglementaire de remboursement et d'inscription à la nomenclature d'actes médicaux (PCR VHDelta, marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique).

3.3.9. Europe et Médicaments

En raison d'une évolution des dossiers portés par Europe et Médicaments, devenus moins prioritaires pour le TRT-5, notre activité au sein de ce collectif est réduite en 2004 : elle se résume à suivre le dossier concernant le nouveau règlement européen sur le développement des médicaments pédiatriques. Le 7 janvier 2004, lors d'une réunion organisée par Europe et Médicaments, nous décidons néanmoins de rester membre du collectif.

3.4. Le fonctionnement interne

3.4.3. Changement au niveau de la coordination

Au tout début de l'année 2004, la décision est prise de recruter un troisième coordinateur, à $\frac{3}{4}$ temps. En effet, le nombre de dossiers portés par le groupe va croissant, le nombre de réunions également, et la charge de la coordination est trop lourde pour deux coordinateurs salariés à $\frac{3}{4}$ et à $\frac{2}{3}$ temps.

En mars 2004, Frank Rodenbourg fait part au groupe de son souhait de quitter la coordination en juillet de cette même année.

Au printemps, les discussions se poursuivent, et le groupe, ayant davantage réfléchi aux conditions de travail de ses coordinateurs et à ses attentes vis-à-vis d'eux, propose une nouvelle solution : opter pour deux coordinateurs à temps plein à la place de trois coordinateurs à temps partiel.

Elise Bourgeois-Fisson passe à temps plein à compter du mois d'avril et la création d'un autre poste à temps plein, pour remplacer Frank Rodenbourg, est validée.

Fin juillet, le groupe lance une procédure de recrutement au sein des associations membres du TRT-5, ainsi qu'en externe. Nous recevons un très grand nombre de candidatures, mais une forte proportion d'entre elles sont peu adaptées à ce que nous recherchons. Nous auditionnons six candidats en septembre 2004 ; nos préférences se portent sur les deux candidats déjà membres du TRT-5. En raison de tensions internes au groupe et à ses associations membres, la décision de recrutement est retardée et n'est prise qu'au début octobre. Dans l'intervalle, ne disposant que d'une coordinatrice pour effectuer l'ensemble du travail, le TRT-5 traverse une mauvaise passe.

Corinne Taéron, journaliste au JDS et membre du TRT-5 au titre d'Arcat est recrutée à partir du 2 novembre 2004. En raison de son engagement dans une des associations membres du groupe, et au sein même du TRT-5 depuis plus d'un an, Corinne connaît bien les enjeux et le fonctionnement du TRT-5. Elle est donc opérationnelle dès les premières semaines.

3.4.4. La composition du TRT-5

La composition du groupe change au cours de l'année 2004, sans cependant mettre en péril sa stabilité et la transmission des compétences et des connaissances entre les « anciens » et les « nouveaux ».

Au tout début de l'année 2004, Fabrice Métayer, de Aides Marseille, et Dominique Thierry, nouveau coordinateur du journal Remaides, intègrent le TRT-5.

Au mois de novembre 2004, Marianne L'Hénaff, qui représentait Aides au TRT-5 depuis plusieurs années, devient salariée au JDS et l'une des représentantes d'Arcat.

A la fin de l'année 2004, Emmanuel Trénado, happé par de nouvelles fonctions professionnelles particulièrement intenses, nous quitte.

Enfin, au mois de décembre, Franck Barbier, nouvellement salarié au poste de référent thérapeutique à Aides, rejoint le TRT-5.

4. Les outils de communication

4.1. Le site

En 2004, le TRT-5 prend la décision de se doter d'un « vrai site Internet », réalisé par un webmestre professionnel. Christophe Le Dréan proposera la meilleure réponse à l'appel d'offres formulé par le TRT-5.

En octobre 2004, le groupe communique donc à Christophe Le Dréan un cahier des charges précis qui lui permettra de mettre en place un site simple, fonctionnel et esthétique.

Notre objectif est de disposer d'un site que nous pouvons gérer, modifier et mettre à jour sans l'aide d'un professionnel, à notre convenance. Le site doit être adapté à un usage collectif, et doit pouvoir être alimenté par plusieurs rédacteurs. Le format d'exploitation choisi est SPIP. Nous prévoyons de mettre en ligne des informations sur l'histoire, les activités et le fonctionnement du TRT-5, les documents relatifs aux journées annuelles du TRT-5, nos « actualités » et communications à destination des médias, des liens vers des interlocuteurs importants dans le champ du « thérapeutique VIH », nos prises de position, nos contacts, etc. Nous souhaitons également faire preuve de transparence en publiant sur le site nos rapports financiers, sources de financements, rapports d'activité... Enfin, nous espérons ainsi disposer d'un nouvel outil de communication à destination du grand public, des médias et des acteurs de santé.

4.2 Rimmel

Assurer la communication entre le TRT-5 et ses associations membres est une des principales missions des représentants du TRT-5.

En 2004, un nouveau dispositif de communication écrite est néanmoins mis en place pour compléter la mission des représentants et rendre plus visible le travail effectué par le TRT-5 au sein des associations. Diffusé par mail tous les mois, le « rimmel » (contraction de RIM – réunion interne mensuelle – et mail) reprend l'essentiel des dossiers abordés en réunion interne mensuelle du TRT-5, en tentant de rendre l'information la plus intelligible possible pour des associatifs peu familiers des travaux du TRT-5. Hélas, faute de temps, la diffusion des « rimmels » s'essouffle sensiblement vers la fin de l'année 2004.

5. Interventions

5.1. Séminaire sur la politique de recherche des hospices civils de Lyon

Au début de l'année, le TRT-5 est sollicité par les hospices civils de Lyon (par l'intermédiaire de la ligue contre le cancer) pour intervenir lors du séminaire de réflexion sur l'organisation de leur politique de recherche dans les années à venir, et donner le point de vue des patients sur l'organisation de la recherche (date du séminaire : 5 février 2004). Elise Bourgeois-Fisson s'y rend et présente les grandes lignes de notre expérience et de nos attentes en matière de politique et d'orientation de la recherche devant les 50 médecins participant au séminaire.

5.2. Colloque « Les patients et la recherche clinique » dans le cadre du cancer

Nous sommes sollicités pour faire une intervention le 4 mai 2004, lors d'un colloque sur le thème « les patients et la recherche clinique », organisé par la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et la ligue contre le cancer. Les organisateurs souhaitent, dans ce cadre, faire partager l'expérience des activistes VIH. Elise Bourgeois-Fisson s'y rend, et intervient depuis la salle sous la forme de questions/ discussion et de témoignage sur l'expérience accumulée par le TRT-5.

5.3. Séminaire « Essais cliniques » de l'EFE

Le 13 octobre, Fabrice Pilorgé participe pour le TRT-5 au colloque « essais cliniques » de l'EFE (édition formation entreprise). Il réalise une intervention dans la session « quelle collaboration mettre en place entre associations et recherche ? ».

5.4. Congrès de la SFLS (Société Française de lutte contre le Sida)

Le 22 octobre 2004, Maxime Journiac intervient au nom du TRT-5 lors du congrès de la SFLS (société française de lutte contre le sida) à Tours, dans le cadre d'une table ronde « Alléger, simplifier, ou interrompre un traitement : Gestion des effets secondaires et aspects psychologiques ». Il réalise une présentation intitulée « Modalités de traitement et qualité de vie ».

5.5. Participation aux 55^{es} Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris

Le vendredi 5 novembre 2004, Marianne L'Hénaff (membre d'Arcat et du TRT-5) représente le TRT-5 aux 55^{es} Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris (faculté de pharmacie de Paris V). En 2004, ces journées sont consacrées au rôle du pharmacien dans l'éducation du patient.

Dans le cadre d'une table ronde modérée par Anne-Marie Taburet et intitulée « *Participation du pharmacien à l'éducation du patient : les outils, les moyens, les limites* », Marianne L'Hénaff explique ce qu'elle attend d'un pharmacien et témoigne de son expérience personnelle. Elle insiste sur l'importance de la confidentialité, de l'échange, de la confiance ; le pharmacien doit impérativement s'intéresser au traitement qu'il délivre et à la manière dont le patient le vit pour devenir un interlocuteur pertinent et de bon conseil. En l'aidant à intégrer le traitement dans sa vie de tous les jours et à le « dédramatiser », le pharmacien peut « faciliter » le traitement au patient. Il a en tout cas indéniablement un rôle à jouer dans son éducation thérapeutique. Mais c'est à lui de s'en donner les moyens.

5. ANNEXES

Annexe 1 : Composition du groupe au 31 décembre 2004 et coordonnées des associations membres

Coordination

Elise Bourgeois-Fisson

TRT-5

Tour Essor, 14 rue Scandicci

93508 Pantin cedex

Tél : 01 41 83 46 11

Fax : 01 41 83 46 19

bourgeois-fisson@trt-5.org

Corinne Taéron

TRT-5

c/o Arcat, 94-102 rue de Buzenval

75020 Paris

Tél : 01 44 93 29 21

Fax : 01 44 93 29 08

taeron@trt-5.org

Membres

Actions Traitements

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

Act Up–Paris

45 rue Sedaine -BP 287
75525 Paris cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89
Fax : 01 48 06 16 74
Hugues Fischer
Guy Molinier
Fabrice Pilorgé

Aides

Tour Essor
14 rue Scandicci
93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 46
Fax : 01 41 83 46 19
Franck Barbier
Dominique Blanc
Fabrice Métayer
Bruno Spire
Dominique Thierry

Arcat

94-102 rue de Buzenval
75020 Paris
Tél : 01 44 93 29 29
Fax : 01 44 93 29 30
Miguel-Ange Garzo
Marianne L'Hénaff
Corinne Taéron

Dessine Moi Un Mouton

35 rue de la Lune 75002 Paris
Tél : 01 40 28 01 01
Fax : 01 40 28 01 10
Georges Point

SolEnSi

33 rue de la Villette
75019 Paris
Tél : 01 44 52 78 78
Françoise Thuret

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

Sida info Service
190 boulevard de Charonne
75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44
Fax : 01 44 93 16 00
Maxime Journiac

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

Annexe 2 : Les 93 réunions du TRT-5 en 2004

Ne sont mentionnées ici que les réunions du groupe TRT-5, et non les multiples réunions auxquelles un ou des membres du TRT-5 se sont rendu pour représenter le groupe. (citons par exemple les réunions de l'AC5, de l'AC28, les réunions du collectif Europe et Médicaments, etc.).

13 réunions avec l'industrie pharmaceutique

- Dermik les 15 janvier, 20 janvier, 23 janvier, et 24 février par téléphone, le 5 mai de visu
- Symprosis le 16 janvier
- Boehringer Ingelheim le 17 février
- Lynapharm le 27 mai
- Roche le 10 juin
- Schering-Plough le 22 juin
- GSK le 24 juin
- Pfizer le 10 novembre
- Sanofi Aventis le 15 décembre

3 réunions périodiques avec l'équipe de l'ANRS

10 mars, 14 juin, 11 octobre

5 réunions avec les investigateurs des essais ANRS

- ANRS 123 étoile le 26 janvier
- ANRS 120 Fosivir le 3 février
- Penpact 2 le 9 avril
- ANRS 125 le 23 novembre
- ANRS 114 Pneumovac (présentation des résultats) le 24 novembre

1 réunion avec d'autres investigateurs d'essai

- Eutrophill (HEGP) le 6 juillet

2 réunions avec l' Afssaps

- les 29 juin et (par téléphone) 10 décembre

2 réunions avec la DGS

- 2 avril et 22 juin

1 réunion avec le ministère de la santé

- 18 juin

52 réunions internes

- 11 Réunions Internes Mensuelles (RIM) : 16 janvier, 13 février, 19 mars, 7 avril, 26 mai, 14 juin, 23 juillet, 3 septembre, 11 octobre, 19 novembre, 10 décembre.
- 1 séminaire annuel le 2 octobre
- 30 Réunions Internes Hebdomadaires (RIH) : 6 janvier, 21 janvier, 28 janvier, 4 février, 18 février, 25 février, 3 mars, 10 mars, 31 mars, 21 avril, 28 avril, 5 mai, 12 mai, 19 mai, 2 juin, 9 juin, 23 juin, 30 juin, 7 juillet, 28 juillet, 8 septembre, 15 septembre, 22 septembre, 29 septembre, 6 octobre, 19 octobre, 27 octobre, 3 novembre, 25 novembre, 15 décembre
- 3 réunions de formation : Interactions et substitution le 13 février (Patrick Beauvrie), Pédiatrie le 19 mars (Catherine Dolfuss), Réseaux de santé le 21 avril (Bernard Elghozi)
- 1 Réunion préparatoire à la journée annuelle le 16 avril
- 2 réunions de travail sur les publicités envoyées pour contrôle par l' Afssaps (3 mai, 17 mai)
- 1 réunion sur la Lettre parlementaire le 30 juin
- 1 réunion de recrutement pour le remplacement de Frank Rodenbourg le 18 août
- 1 réunion de préparation au Conseil Scientifique de l' ANRS : 19 octobre
- 1 réunion sur les essais chez les naïfs le 2 décembre

14 autres réunions

- 1 réunion du groupe de travail New Fill : le 20 janvier.
- 2 réunions en vue de la journée sur la co-infection (23 avril 2004): 10 février (réunion de concertation TRT-5/CHV), 23 février (comité scientifique)
- 2 réunions en vue la journée sur les effets au long terme du VIH et des traitements (1^{er} avril 2005) : 26 novembre, 9 décembre (comité scientifique)
- 5 réunions du groupe de travail Loi Huriet (transposition en droit français de la directive européenne 2001 sur les essais cliniques) : 20 février, 25 février, 2 juin, 18 juin, 21 juin
- 1 réunion d'échange avec la responsable de la communication de l'Institut Pasteur le 7 janvier.
- 2 réunions du Comité de Gestion du TRT-5 : le 25 février et le 27 septembre
- 1 réunion des présidents des associations du TRT-5 : le 6 janvier

Annexe 3 : Les textes et interventions

Prix du Norvir

Discours lu le 18 mars 2004 par Eugène Rayess au cours d'un symposium Abbott.

Bonjour à tous,

Je suis Eugène Rayess, membre d'Actions Traitements et je parle au nom du groupe inter-associatif TRT-5, composé des associations Aides, Act-Up, Sida Info Service, Actions Traitement, Arcat, Sol En Si, Dessine moi un mouton et Nova Dona.

En tant que représentants de malades, nous nous mobilisons souvent pour une meilleure prise en compte des besoins des personnes atteintes, mais nous n'avons pas l'habitude de nous mobiliser sur la question du prix des médicaments.

Si nous avons demandé à Abbott de disposer d'un temps de parole au sein de ce symposium, c'est parce que nous ressentons la nécessité de vous faire partager notre point de vue de malades sur une décision récemment prise par Abbott.

1 - En décembre 2003, Abbott a augmenté de plus de 400 % le prix du Norvir aux Etats-Unis : le coût de 200 mg de Norvir par jour (posologie du médicament utilisé en booster) est brusquement passé d'environ 55 dollars à près de 265 dollars par mois.

2 - Immédiatement, la communauté des malades (AHF, ATAC, EATG, TRT-5), et même des médecins américains (HIV Medecine Association), a condamné cette décision. Dans un pays comme les Etats-Unis où les assurances de santé privées mènent le jeu, où les programmes publics d'assistance médicale (Adap, Medicaid) sont exsangues et laissent déjà sur le carreau – je veux dire sur liste d'attente – des centaines de personnes atteintes par le VIH, l'augmentation de prix décidée par Abbott semble bien peu opportune.

Elle accroît encore le risque de voir les considérations économiques interférer avec l'accès aux soins des plus démunis et le choix d'un traitement pour un patient donné.

3 - Depuis décembre, Abbott a avancé plusieurs arguments pour justifier de sa décision : le prix du Norvir était sous évalué, il faut financer les développements futurs de la firme, et aussi les nouvelles formulations du Norvir et du Kaletra...

Aucun de ses arguments ne nous a convaincus.

Le Norvir est commercialisé depuis 1996. Initialement, le Norvir était prescrit comme principe actif, à des doses thérapeutiques de 1200 mg/j. Rapidement, on s'est aperçu que ce médicament était très mal toléré par les patients ; il a donc été remplacé par de nouvelles antiprotéases. Le Norvir a ensuite été utilisé en « booster », à doses beaucoup plus faibles (200 mg/j), donc beaucoup mieux tolérables. Cette nouvelle utilisation du Norvir constitue une aubaine pour Abbott : contre toute attente, son médicament a retrouvé un usage rentable.

Abbott voudrait aujourd'hui donner à son booster le prix d'un principe actif.

Abbott voudrait aujourd'hui nous faire croire que la valeur du Norvir a augmenté, alors qu'elle a baissé, peu après sa mise sur le marché, à cause d'effets indésirables que nous n'avons pas oubliés.

A nos yeux, il n'y a en 2004 donc aucune raison qui justifie une telle hausse du prix du Norvir.

Nous pensons qu'Abbott se permet cette hausse parce qu'il est en situation de monopole.

Nous pensons qu'Abbott veut mettre à mal la concurrence, particulièrement les concurrents actuels et à venir du Kaletra ; le Kaletra dont, paradoxalement, le prix n'augmente pas. Bien sûr, on pourrait se dire que cela ne concerne que les Etats-Unis, que nous sommes « à l'abri »,

ici, en France... Et bien non, nous n'y arrivons pas. Nous persistons à refuser la décision d'Abbott et tenons à exprimer notre opposition.

1 - D'abord, par solidarité envers les patients et les médecins, outre-Atlantique, qui ont décidé de boycotter les produits et les symposiums de la firme qui nous accueille aujourd'hui.

2 - Ensuite, parce que cette augmentation de prix du Norvir nuira au développement de nouvelles antiprotéases ; des développements, vous le savez, menés, pour la plupart et en grande partie, aux Etats-Unis.

Si ces nouvelles antiprotéases nécessitent un boost par le Norvir, quels prix pourront-elles espérer briguer sur le marché ? Les firmes, toujours en quête de profitabilité, abandonneront purement et simplement des voies de recherches devenues insuffisamment lucratives.

Cela se traduira, pour les malades américains, français, européens, du monde entier, par un moindre choix d'options thérapeutiques, par de moindres chances d'éviter les situations d'échec.

3 - Enfin, le cas Norvir créera un grave précédent.

Ces dernières années, les prix des médicaments arrivant sur le marché – dans l'infection à VIH comme dans d'autres pathologies – n'ont cessé de croître, mettant à mal la gestion de nos systèmes de santé, obligeant trop souvent à la restriction des soins.

Pour autant, ces médicaments onéreux ne sont pas toujours de grandes innovations.

Leur prix n'est pas toujours le reflet de leur valeur thérapeutique réelle.

Avec le Norvir, Abbott innove ; jamais encore, on avait osé augmenter autant le prix d'un médicament déjà sur le marché depuis 8 ans, sans contrepartie pour les patients.

Si nous ne protestons pas, demain, d'autres firmes pourraient être tentées de suivre la voie initiée par Abbott, la plus injuste qui soit.

Après la CROI de San Francisco, après deux mois de pressions et de contestations de la part de la communauté des malades et des médecins américains, Abbott a fait plusieurs concessions ; des concessions en forme de promesses :

Abbott promet de donner gratuitement du Norvir aux patients américains qui n'auraient pas les moyens de se le payer... mais pendant combien de temps ?

Abbott promet de fournir le Norvir à l'ancien prix pour les études cliniques des antiprotéases en développement... mais dans quelles conditions et jusqu'à quand ?

Abbott promet de contacter les firmes ayant des antiprotéases en développement pour aborder avec elles la question du prix de leur produit... mais qu'est-ce que cela signifie vraiment ?

Ces promesses sont autant d'aveux qui prouvent le bien fondé de nos craintes. Lorsqu'elle nous fait ces promesses, la firme Abbott ne nous dit pas autre chose que :

« vous avez raison :

des gens pourraient ne pas avoir accès au norvir,

notre prix peut nuire au développement de nouvelles antiprotéases,

nous sommes prêts à arranger certaines choses, à faire quelques concessions, mais nous ne voulons pas revenir sur le principe de l'augmentation de prix ».

Même si nous accueillons positivement ces promesses, nous ne pouvons nous en satisfaire, car elles sont un leurre qui veut calmer les esprits, mais ne régleront pas les problèmes de fond que cette hausse de prix soulève,

car cette décision d'augmentation de prix est dictée par des objectifs comptables qui nous apparaissent bien loin de la réalité des malades. C'est une anecdote de bien mauvais goût que l'on pouvait lire, lundi dernier, sans le Chicago Tribune... en 2003, la rémunération du PDG

d'Abbott a augmenté de 20 % par rapport à son revenu de 2002, portant son salaire à 3,4 millions de dollars.

Nous demandons à Abbott de revenir sur sa décision et de ramener le prix du Norvir à son ancien niveau aux Etats-Unis. Nous demandons également à Abbott d'affirmer clairement sa politique de prix pour l'Europe, pour les formes actuelles et à venir du ritonavir et du Kaletra. Je vous remercie de m'avoir écouté.

Infection à VIH/sida : aspects éthiques des essais cliniques et du consentement éclairé (Ethical Aspects of Clinical Trials and Patient Informed-Consent Sheet:HIV/AIDS)

Véronique Collard et Corinne Taéron

Groupe Inter-associatif Traitement et Recherche Thérapeutique (TRT-5), Pantin, France

Article paru dans *Thérapie* 2004 Juil-Août; 59 (4): 407-411 - 0040-5957/04/0004-0407/\$31.00/0 © 2004 Société Française de Pharmacologie [écrit en 2003]

Résumé Le groupe inter-associatif Traitement et Recherche Thérapeutique (TRT-5) est un collectif de huit associations de lutte contre le sida travaillant sur les traitements anti-virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la recherche thérapeutique. Onze années de défense des intérêts des malades et des personnes se prêtant à la recherche médicale nous ont conduits à nous mobiliser sur le projet de réforme de la loi Huriet. Plusieurs de nos propositions, visant à inscrire dans la loi des solutions aux multiples problèmes éthiques auxquels nous sommes régulièrement confrontés, ont donné lieu à des amendements, dont certains ont été votés en première lecture au Parlement en octobre 2003.

Mots clés : infection à VIH/sida, éthique, recherche, essai clinique, transparence

Abstract The TRT-5 (Treatment and Therapeutic Research) group, created in 1992, is a coalition of eight advocacy and service-providing HIV/AIDS nongovernmental organisations (NGOs) [originally five NGOs] working together on treatment and research issues in the field of HIV/AIDS in France. After 11 years of work in the defending and advocating for the rights and the welfare of HIV+ individuals in the area of drug development and clinical research, we felt authorised to make comments and propose changes to the currently ongoing reform of the French Law (Loi Huriet) defining the legal framework of clinical research in France. Several of our proposals aiming to include into the new law solutions to many of the ethical problems we regularly face in clinical research have been incorporated into amendments submitted to Parliament during the first reading in the lower Chamber last October. Some of these amendments have been approved by the majority of deputies.

Keywords: ethic, research, clinical trial, transparency, HIV/AIDS

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

Le premier objectif du TRT-5 est de collecter, auprès de tous les acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale, les informations les plus pointues et les plus actualisées concernant les traitements existants à l'époque (AZT [azidothymidine], traitements des maladies opportunistes) et la recherche thérapeutique, afin de les mettre à disposition des malades dans chaque association membre, par le biais de journaux (*Remaides*, *Protocoles*,

Info Traitements), de permanences téléphoniques ou *de visu*, de groupes de paroles, etc. Ainsi, le TRT-5 peut enfin proposer aux malades une information fiable et centralisée sur les solutions thérapeutiques existantes et sur les investigations cliniques en cours.

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

En 2003, le groupe est composé des associations Act Up-Paris, Actions Traitements, Aides, Arcat, Dessine-Moi Un Mouton, Nova Dona, SolEnSi (Solidarité Enfants Sida) et Sida Info Service ; il conserve les mêmes objectifs que lors de sa création.

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

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

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

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

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

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

- Les industriels du médicament. Nous souhaiterions établir avec les firmes pharmaceutiques le même type de relation

qu'avec l'ANRS, mais il est rare qu'un laboratoire nous présente spontanément un essai avant son passage devant le CCPPRB. Généralement, nous apprenons l'existence des essais menés par l'industrie après leur soumission au CCPPRB, par des patients directement concernés. Lorsque nous demandons des modifications du design ou de la notice, les industriels répondent bien souvent que rien ne peut être corrigé car « il s'agit d'un essai international ». Enfin, des industriels tentent parfois de nous instrumentaliser et nous demandent, par

exemple, de faire la « publicité » de tel ou tel essai afin qu'il recrute plus vite...

Après 11 années de travail sur les essais cliniques, nous connaissons bien les lacunes du système dont pâtissent les malades. Le législateur présentant aujourd'hui un projet de réforme de la loi Huriet, nous voulons agir et proposer des solutions aux insuffisances que nous avons observées.

Notre lecture de la loi est purement pragmatique, fondée sur notre expérience. Nous souhaitons simplement faire inscrire dans ce texte des solutions aux multiples problèmes éthiques auxquels nous sommes régulièrement confrontés, sans prétendre être exhaustifs dans notre analyse.

Les paragraphes suivants sont consacrés à cinq des propositions que nous avons faites à la Direction générale de la

Santé (DGS) et aux parlementaires ; elles ont toutes donné lieu à des amendements, dont certains ont été votés en première lecture au Parlement, en octobre 2003.¹²

1. La participation de représentants des malades aux Comités de Protection des Personnes (CPP)

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

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

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

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

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

2. La transparence de la recherche biomédicale française

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

Par ailleurs, l'autorité compétente doit fournir aux associations qui le demandent l'intégralité

¹ Un dossier complet est disponible sur le site Internet.[1]

² A l'heure où nous rédigeons cet article, nous ne sommes pas en mesure d'apporter davantage d'informations concernant le devenir de ces amendements. Bien évidemment, nous avons poursuivi notre travail de lobbying auprès du Sénat et espérons vivement qu'il portera ses fruits.

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

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

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

3. L'intelligibilité des notices d'information destinées aux patients

Nous illustrerons notre propos par un extrait d'une notice d'information destinée aux patients susceptibles d'entrer dans un essai mené par Bristol-Myers Squibb. La notice date de janvier 2002 ; l'étude porte sur le Sarcome de Kaposi (SK) : « Le mécanisme physiopathologique du SK implique une prolifération endothéliale vasculaire et une formation rapide de nouveaux vaisseaux sanguins (la néoangiogénèse). Les métalloprotéinases (MMP) sont des enzymes favorisant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et donc l'extension des lésions tumorales. Les MMP-2 et MMP-9 sont des métalloprotéinases très impliquées dans la néoangiogénèse du SK. »

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

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

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

En France, 36 personnes en échec thérapeutique avancé ont été incluses dans l'essai de phase III du T-20, médicament de dernier recours, destiné aux malades du sida en échec thérapeutique, avant d'être secondairement exclues de cet essai, pour les besoins de la recherche (elles ne correspondaient pas aux stricts critères d'inclusion), et non pour des raisons médicales. Parmi les personnes exclues, celles qui avaient un besoin vital de T-20 ont finalement eu accès à ce produit après plus de 6 mois d'attente et d'angoisse, et uniquement grâce à la pression exercée par les associations sur la firme pharmaceutique. L'impossibilité d'accès au produit en cas d'exclusion de l'essai n'était pas mentionnée dans la notice d'information. Cette situation, qui consiste à proposer au malade une alternative thérapeutique et l'espoir qui l'accompagne, pour finalement lui refuser la première et lui reprendre le second, est inacceptable. Le Conseil National du Sida a d'ailleurs dénoncé ces pratiques dans

un de ses récents avis.[2]

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

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

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

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

5. Les études non interventionnelles doivent entrer dans le champ d'application de la loi

En 2002, alertée par le TRT-5, l'agence de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) a demandé au laboratoire Abbott de modifier de façon substantielle la cohorte Kaleobs mise en place pour étudier l'observance au médicament Kaletra® (lopinavir/ritonavir). Cette étude constituait une incitation à la prescription pour les médecins, qui recevaient un Palm Pilot en cadeau lorsqu'ils participaient à l'étude (ce qui nécessitait, cela va sans dire, d'avoir des patients sous Kaletra®). Le risque de voir Kaletra® prescrit à une personne pour laquelle ce médicament ne correspondrait pas à une prise en charge optimale était alors réel.

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

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

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

Enfin, une évaluation éthique des projets est nécessaire, parce que le caractère « non interventionnel » de certaines recherches est sujet à caution. En effet, la mise en place de cohortes « observationnelles » par les firmes pharmaceutiques constitue bien souvent une stratégie permettant d'inciter, par des moyens détournés, les prescripteurs à utiliser de

nouveaux médicaments encore peu connus, juste après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Il appartient donc aux CPP de vérifier que ces études sont effectivement « non interventionnelles » et ne provoquent pas de modification de la prise en charge pour les personnes en amont de leur inclusion.

6. Conclusion

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

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

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

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

Références

1. Groupe Interassociatif TRT-5. Commentaires et propositions sur le projet de révision de la Loi Huriet-Sérusclat. Chapitre II. Available from URL: <http://www.aides.org/illustration/5/1562.pdf> [Accessed 2004 Aug 19]
2. Avis suivi de recommandations du Conseil national du sida. L'accès précoce aux nouvelles molécules anti-VIH de personnes en situation des multi-échec thérapeutique. Available from URL: http://www.cns.sante.fr/htm/avis/rapports_pdf/02_11_12_ethique_recherche.pdf [Accessed 2004 Aug 19]

Un problème de transparence de la recherche

Le JDs | n° 169 | octobre 2004 13 ©
Entretien avec Elise Bourgeois-Fisson

Le TRT-5 a suivi avec assiduité les débats sur la nouvelle loi de santé publique. Elise Bourgeois-Fisson, coordinatrice du groupe dresse un premier bilan.

JDs : La participation des associations de patients aux Comités de protection des personnes (CPP) est inscrite dans la loi. Que pensez-vous de cette avancée ?

Elise Bourgeois-Fisson : Il était indispensable que les associations de patients participent aux CPP. Il ne me semblait pas que nous allions avoir de difficultés à obtenir cette mesure, qui va dans la même direction que la loi du 4 mars 2002. Cela va nous permettre d'avoir notre mot à dire sur chaque protocole, au moment de sa mise en place, et non de nous battre pour faire modifier des essais a posteriori, comme ça pouvait être le cas auparavant.

JDs : La loi a entériné votre demande de préciser les modalités de prise en charge en fin de recherche. Pensez-vous que cela va faciliter l'accès au traitement ?

E. B.-F. : Il est essentiel que le patient sache quelle sera sa prise en charge à l'issue de l'essai. Mais nous regrettons que le CPP ne soit pas chargé de contrôler directement les modalités de celle-ci. Le CPP évaluera cette prise en charge uniquement de manière indirecte, par l'intermédiaire de la validation de la notice. Et bien sûr, nous regrettons qu'il n'y ait pas de loi qui incite clairement à la mise en place d'une prise en charge adaptée en fin de protocole. Car les expériences passées nous ont montré que le système d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ne résout pas toutes difficultés. Citons l'exemple du T-20 (Fuzeon®), pour lequel il a fallu batailler pendant trois ans pour obtenir que les gens en échappement y aient accès !

JDs : Vous demandiez également l'accès aux résultats individuels pour les patients qui participent à un essai. Cela n'a pas été accordé. Il sera donc impossible de connaître ceux-ci ?

E. B.-F. : Pas forcément. Nous allons travailler sur la loi du 4 mars 2002, qui précise que les patients peuvent avoir accès à leurs informations médicales. Nous devons déterminer si cela peut inclure les résultats individuels en fin de recherche ; il est important que la personne puisse avoir accès aux données qui la concerne. Plutôt que d'éviter de transmettre à un patient des informations jugées non pertinentes, il me semble préférable de lui expliquer pourquoi elles ne sont pas pertinentes !

Propos recueillis par A. S.

Les malades acteurs de la recherche

Contribution interassociative du TRT-5 et du CHV aux États généraux de la recherche publié le 2 novembre 2004

Présentation

Notre démarche s'inscrit dans une dynamique d'extension des principes de Denver [3], qui constituent un des premiers actes importants de l'activisme associatif des malades du sida.

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

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

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

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

Généralités

Pour le gouvernement, l'enjeu principal de la consultation que constituent les Etats généraux la recherche est d'introduire une contractualisation de la recherche publique. Son fer de lance sera l'évaluation des moyens, des objectifs, des résultats. Notre atelier « Les malades, acteurs de la recherche » a donc pour but d'établir des propositions qui puissent assurer l'entrée des malades dans les structures d'évaluation et d'orientation de la recherche qui seront mises en place et dotées d'un pouvoir décisionnel fort.

Nous sommes attentifs aux différents modes d'implication des malades : observation, évaluation et décision.

Missions & Objectifs

Les associations de malades remplissent aujourd'hui trois principales missions :

elles assurent un soutien et un relais d'information auprès des malades par le biais de leurs publications, des groupes de paroles, des permanences téléphoniques, hospitalières, etc. ;

elles exercent également de façon permanente une vigilance éthique en effectuant un travail d'analyse des protocoles de recherche et des notices d'information au patient auxquels elles peuvent avoir accès (ce qui reste actuellement dépendant du bon vouloir du promoteur de la recherche) ;

Enfin, les associations s'efforcent de faire valoir les besoins des malades, tels qu'ils s'expriment au quotidien, sur le « terrain » (prise en charge des effets indésirables, traitement des situations d'échec thérapeutique, etc.), par les différents acteurs du système de soin et de recherche biomédicale. Il s'agit pour nous de convaincre de leur nécessaire prise en compte, et de proposer des initiatives allant dans ce sens. Cela a, à maintes reprises, contribué à la définition d'axes et de sujets de recherche. Ainsi, la recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans les lipodystrophies liées au VIH est actuellement très active, car les associations de malades ont su alerter les chercheurs sur cet inquiétant effet indésirable ; cette recherche dans le domaine du VIH est susceptible, à terme, de bénéficier à d'autres pathologies impliquant des désordres métaboliques. Les exemples de « sensibilisation » des chercheurs aux besoins des malades par les associations de malades sont nombreux (coïnfections VIH-hépatites virales, implication des femmes dans les essais cliniques, etc.).

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

Les Comités de protection des personnes (CPP), amenés à remplacer les CCPPRB après vote de la loi de santé publique, disposeront d'un rôle-clef, encore plus important que celui des CCPPRB. La légitimité de leurs membres, et notamment des représentants de malades et d'usagers du système de santé, doit donc être d'autant plus assurée.

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

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

aux besoins exprimés par la société. Nous sommes persuadés que cette forme de contribution des malades à la recherche sera à la source d'un dynamisme renouvelé de cette même recherche.

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

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

Revendications

Démocratie

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

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

Des dispositifs participatifs avec le monde associatif doivent donc être développés, notamment au moment des choix budgétaires scientifiques. Ces dispositifs impliquent le déploiement de moyens : le représentant doit pouvoir accéder à des formations et à des informations qui lui permettent de bien mesurer les enjeux des choix à effectuer ; il est possible d'imaginer des enveloppes « formation continue » donnant au représentant les moyens d'acquérir des connaissances pointues (charge à la personne d'identifier les formations les plus adaptées à son exercice, ou d'aller assister aux congrès les plus pertinents, afin d'élaborer son parcours de formation). Les modalités d'accès de ces représentants aux formations doivent être définies.

Exemple : le promoteur d'une recherche a l'obligation légale, dans le cadre du consentement libre et éclairé d'une personne participant à un essai thérapeutique, d'informer précisément cette personne sur l'objectif de la recherche, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices attendus, les contraintes, les risques prévisibles de l'essai et l'avis donné par les CCP. Cette obligation légale est mieux observée si les représentants associatifs membres des CPP peuvent fournir un avis informé sur ces recherches. Pour cela, il faut que ces représentants soient formés.

Information et transparence

La transparence de la recherche fondamentale et biomédicale vis-à-vis du public et des associations doit être assurée. Les associations de patients et le grand public doivent pouvoir connaître les recherches menées sur le territoire français. Des protocoles de recherches tenus secrets, des avis portant sur l'éthique des recherches cachés au public, ne peuvent entraîner que suspicion et défiance. Une base de données des recherches biomédicales en cours ou terminées doit pouvoir être consultée facilement et comporter tous les détails nécessaires à l'information des scientifiques, des populations et des patients.

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

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

Indépendance

Une autorité compétente doit fournir, à la demande des associations, agréées ou non, l'intégralité des protocoles de recherche. Cette instance indépendante sera également compétente pour juger les litiges de diffusion de l'information aux associations.

Aujourd'hui, le promoteur d'une recherche peut refuser la diffusion d'un protocole. Le protocole est propriété du promoteur qui, de mauvaise foi, peut mettre en avant le secret industriel pour en refuser la mise à disposition, sans avoir aucune explication à fournir. Dans le cadre de l'adaptation de la loi Huriot-Sérusclat, les efforts des associations de malades pour assouplir cet arbitraire sont restés vains. Des lobbies industriels sont hélas intervenus en notre défaveur, alimentant la crainte que les pouvoirs des promoteurs ne soient contrariés. Nous aurions souhaité qu'une instance capable de livrer une expertise publique transparente, non exposée aux conflits d'intérêts, juge la validité de cette argumentation. Les associations sont respectueuses des libertés des promoteurs ; mais elles estiment légitimes de connaître le contenu d'une recherche qui implique des malades, ou au moins les motifs de refus d'accès aux protocoles. Tout refus non-argumenté peut être compris comme la tentation de cacher certaines dispositions du protocole. En d'autres termes, il serait considéré comme une atteinte à l'éthique scientifique.

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

Visibilité

L'adaptation de la recherche doit être l'occasion d'inscrire la participation des malades aux différents stades de proposition, de décision et d'évaluation, dans le cadre de structures simples et fonctionnelles. Nous souhaitons des structures affichant des objectifs et des moyens de recherche clairs, avec des interlocuteurs aisément identifiables. Certaines prises de position publiques [4] envisagent par exemple la suppression des GIP (et donc éventuellement de l'Agence nationale de recherches sur le sida, ANRS). Il nous semble plus pertinent de montrer comment l'existence d'une agence nationale comme l'ANRS a permis le développement de collaborations fructueuses entre les malades et les chercheurs.

L'agence assure une réelle dynamique de recherche dans la lutte contre le VIH et les hépatites. Un partenariat avec les associations de malades a pu être établi et fonctionne.

L'ANRS a intégré avec souplesse le modèle du partenariat semi-concurrentiel (exemple : partenariat avec l'Institut Pasteur). L'ANRS permet une recherche multidisciplinaire (sciences dures et humaines) ce qui est particulièrement pertinent pour toutes les pathologies sévères. L'ANRS coordonne les recherches pour éviter les redondances. L'ANRS a permis la création de réseaux de centres de recherche : un réseau en recherche fondamentale, un réseau de recherche clinique. Lorsqu'un essai est proposé à l'ANRS puis accepté, l'ensemble des centres investigateurs du réseau peut y participer. Le recrutement des patients s'en trouve facilité. L'existence des réseaux autorise l'harmonisation de l'évaluation au cours des essais. L'existence de tels réseaux pourrait intéresser la recherche internationale et privée. Nous sommes favorables à la constitution d'« agences thématiques » par pathologie sur le modèle de l'ANRS. Avec ce type de structure, nous bénéficions d'un interlocuteur unique dans une même famille de pathologies ; les associations de malades peuvent ainsi espérer mettre en place un partenariat avec les chercheurs et remplir une véritable fonction décisionnelle et consultative. Face à ces agences, les associations de malades sont

« naturellement » amenées à se fédérer, à l'instar du TRT-5 ou du CHV (Collectif Hépatites Virales) dans la lutte contre le sida et les hépatites.

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

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

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

Financement

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

Privatisation

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

Partenariat européen

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

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

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

Nous pouvons comprendre ces divergences de fonctionnement. En revanche, nous déplorons le fait que l'ANRS et IAVI ne communiquent pas entre elles, car la science est cumulative, car les recherches-doublons sont une évidente perte de temps et de moyens. A l'heure actuelle, il n'existe aucun « lieu » au niveau européen permettant de réunir les acteurs de la

recherche vaccinale afin que ceux-ci coordonnent leurs actions. Nous proposons donc la création d'instances européennes chargées de la coordination des projets de recherche au niveau européen. Ces instances seraient en nombre réduits et leurs missions seraient précisément définies (par domaine de recherche par exemple : recherche biomédicale, recherche en agronomie, etc.).

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

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

Représentation européenne des malades

Actuellement, les « forums de malades » existant au niveau européen, censés représenter les intérêts des malades auprès des autorités, nous semblent dévoyés aux intérêts privés. Ceci est directement en lien avec leur source de financement : aucun budget public n'étant actuellement alloué à ces « forums », ils sont subventionnés par les grands groupes pharmaceutiques. En l'état, ils n'assurent pas une représentation correcte des malades au niveau européen. Pour pallier cette lacune, nous proposons de transposer au niveau européen ce que nous souhaitons au niveau national.

Nous pensons qu'il est aujourd'hui nécessaire de définir un fonds européen qui permettrait à une fédération européenne de malades de voir le jour. Cette fédération de malades ne saurait avoir une structure pyramidale, mais devrait au contraire s'organiser par pathologie : nous aurions ainsi un groupement représentant les malades des hépatites virales, un autre les malades du sida, etc. Les membres de ces groupements ne devront pas être des « professionnels de la représentation de malades », mais seraient des spécialistes d'une pathologie, issus d'associations de malades nationales.

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

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

Notes

[1] Le collectif TRT-5 (Traitements et Recherche Thérapeutique) regroupe des membres des associations de lutte contre le sida Act Up, Arcat, AIDES, Actions Traitements, Dessine moi un mouton, Nova Dona, Sida Info Service, Sol En Si.

[2] Le CHV (Collectif Hépatites Virales) regroupe des membres des associations Act Up, AIDES, Actions Traitement, Arcat, Sida/Hépatites Info Service, Transhepate, Nova Dona, Association française des hémophiles.

[3] Michael CALLAN, Dan TURNER, « A History of The People With AIDS Self-Empowerment Movement », Body Positive, Vol. X, n° 12, december 1997. <http://www.thebody.com/bp/dec97/his...> Deux pionniers de l'empowerment font l'histoire du mouvement PWA et de la naissance des principes de Denver.

[4] « Du Nerf pour la recherche » voir en ligne <http://www.pasteur.fr/pasteur/dunerf.pdf>

