



RéPI

Quoi de neuf en 2004 ?

Prise en charge des séropositifEs et échec thérapeutique

Nous sommes de plus en plus nombreux à être séropos. On estime aujourd'hui à près de 180 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH en France. Les connaissances scientifiques autour de cette maladie, sa prise en charge et les traitements évoluent sans cesse. Tous ces paramètres rendent la tâche difficile à des médecins qui doivent être de plus en plus nombreux et qui sont parfois isolés. C'est à ces enjeux que répond le rapport du groupe d'expert dirigé par le professeur Delfraissy. La publication des recommandations mises à jour en septembre 2004 nous fournit l'occasion de revenir sur l'usage de cet outil commandé par le ministère de la santé. Quelles sont les grandes lignes de la prise en charge de l'infection à VIH en 2004 ? Comment ce rapport est-il exploité ? Quelles sont les nouvelles pistes et inquiétudes ? En plus du tour d'horizon des nouveautés du rapport 2004, nous nous attarderons sur les stratégies de traitement de l'échec thérapeutique.

InvitéEs

- Pr Jean-François Delfraissy, CHU de Bicêtre
- Dr Khadouja Chemlal, Direction Générale de la Santé
- Hugues Fischer, militant d'Act Up-Paris, TRT-5
- Dr Marc Antoine valentin CHU Pitié Salpêtrière

Prise en charge des personnes vivant avec le VIH et échec thérapeutique

INTRODUCTION PAR NICOLAS AUZEIL

Bonsoir et bienvenue à cette 50^{ème} RéPI intitulée Rapport Delfraissy 2004, prise en charge et échec thérapeutique.

Le 29 octobre dernier a eu lieu au Ministère de la santé la présentation du rapport 2004 intitulé «Prise en charge des personnes infectées par le VIH», plus connu sous le nom de rapport Delfraissy. C'est la raison pour laquelle Act Up-Paris a souhaité organiser une RéPI axée autour des deux thèmes suivants : les nouveautés du rapport Delfraissy et l'échec thérapeutique. Pour aborder ces deux thèmes, nos invités sont dans l'ordre de leur intervention :

- Hugues Fischer, membre d'Act Up-Paris depuis 1989 ; il fait aussi partie du TRT-5, collectif d'associations de lutte contre le sida très investi dans les questions de traitements. A ce titre, Hugues Fischer fait partie du groupe d'experts ayant participé à la mise à jour du rapport Delfraissy. Son intervention concernera son action au sein de ce groupe d'experts, et plus particulièrement son action pour porter les revendications des associations en vue d'améliorer la prise en charge des personnes infectées.

- Notre deuxième intervenant n'est autre que le professeur Jean-François Delfraissy. Il est médecin, exerce au CHU Bicêtre, et il est aussi président du groupe d'experts chargés de l'élaboration du rapport Delfraissy. Nous ne lui demanderons pas de faire une présentation exhaustive des recommandations de ce guide, il

tâchera simplement de nous présenter les chapitres suivants : premièrement, le chapitre IV intitulé «Quand et comment débiter un traitement antirétroviral», le deuxième chapitre présenté sera «Suivi d'un patient sous traitement antirétroviral», et enfin le chapitre IX «Complications des traitements antirétroviraux». D'autres chapitres ont fait l'objet d'importantes modifications, c'est particulièrement le cas de celui intitulé «Désir d'enfant et assistance médicale à la procréation», mais si nous n'évoquerons pas ce chapitre aujourd'hui, c'est qu'il pourrait, à lui seul, faire l'objet d'une RéPI.

- La troisième intervenante est le professeur Khadîja Chemlal, clinicienne détachée à la Direction Générale de la Santé (DGS), au bureau sida, c'est à ce titre qu'elle est la représentante de la DGS au sein du groupe d'experts chargé de l'élaboration du rapport Delfraissy. Son intervention visera à expliciter ce que constitue le rapport Delfraissy en termes d'outil de santé publique. Elle nous parlera aussi des moyens dont dispose la DGS pour que les recommandations du rapport connaissent l'écho le plus large possible auprès du corps médical, pour obtenir la meilleure prise en charge possible pour le plus grand nombre de personnes.

Suivra alors une cession d'échanges avec la salle.

- Enfin, la dernière intervention sera celle du docteur Marc Antoine Valentin. Il est clinicien, il travaille au sein de l'équipe du professeur Katlama à l'hôpital de la Pitié. Il nous parlera des recommandations concernant l'échec

thérapeutique, ainsi que des nouvelles pistes pour la prise en charge des personnes en situation d'échec thérapeutique, qui dépassent les recommandations du rapport Delfraissy.

LA PARTICIPATION DES REPRÉSENTANTS ASSOCIATIFS PAR HUGUES FISCHER

Mon intention était de vous parler de la participation des représentants des associations de malades au sein d'un groupe d'experts comme celui qui est chargé de l'élaboration du rapport Delfraissy.

Ce groupe d'experts existe depuis de nombreuses années, et met à jour les recommandations de ce rapport. Ce qu'il faut bien voir, c'est qu'il s'agit d'une originalité de plus du monde du sida, dans le monde médical en général. L'originalité est que ce soit un groupe d'experts qui écrit un rapport et des recommandations (même si cela existe éventuellement ailleurs), et c'est aussi la participation des associations de malades. C'est une particularité du monde du sida qui existe depuis la mise en place de ce rapport. Le premier groupe d'experts, qui était dirigé par le professeur Jean Dormont, a compté, dès sa première édition, un représentant des associations de malades, qui n'était autre que Didier Lestrade, le fondateur d'Act Up-Paris. Avec les années, il y a eu la création du groupe TRT-5, et à l'heure actuelle, c'est plutôt des membres de ce groupe interassociatif qui participent à ce genre de travail.

2.1 Quelle représentation ?

Les représentants des associations de malades travaillent à deux niveaux. Tout d'abord, ils travaillent au niveau du groupe central, celui qui émet in fine les recommandations. Mais ils travaillent également dans certains sous-groupes de travail plus spécialisés sur certains chapitres. Dans ces sous-groupes, il y a beaucoup de représentants d'associations qui, dans leur travail ou leur engagement associatif, travaillent sur des questions précises. Je pense en particulier au problème de la procréation médicalement assistée, mais aussi dans le rapport 2002 (qui était plus complet que le rapport 2004), il y avait des représentants associatifs dans certains groupes qui s'occupaient de problématiques plus sociales que médicales, comme l'accès aux soins en prison par exemple. Le rôle de ces représentants associatifs est d'apporter une expertise qui provient de l'expérience qu'ont ces associations du terrain et de leur rencontre avec les malades. Il s'agit souvent de questions d'ordre psychosocial. On s'intéresse effectivement beaucoup plus à ce que signifient les recommandations par rapport à

l'expérience que l'on a du terrain, par exemple à propos des questions liées à la difficulté d'observance ou à la perception des effets indésirables. Ces problématiques nous ont toujours beaucoup intéressés parce que nous avons des remontées de terrains des personnes infectées qui font état que les effets indésirables ne sont pas toujours perçus de la même manière par les médecins qui les soignent ; et les malades ont parfois l'impression qu'ils ou elles sont mal entendus. Et puis, bien entendu, on s'intéresse aux questions d'accès aux soins et de qualité de vie. Mais il faut bien voir que cette approche que l'on a influence tous les aspects du rapport. Cela peut avoir des influences tant sur les choix du traitement que sur l'organisation du suivi médical. Pour vous citer un exemple, sur la question des complications des traitements, nous avons beaucoup discuté au sein du TRT-5 sur ce genre de choses et il était important pour nous que la prise en charge des complications ne contienne pas seulement le traitement des effets indésirables ou des complications par une prise en charge médicale classique, mais aussi d'essayer de s'intéresser à des choses qui sont accessibles à tout le monde, et qui peuvent apporter un grand bien. Ainsi sur la question des risques cardiovasculaires, on a tenu à ce que le rapport insiste beaucoup sur l'intérêt d'arrêter de fumer quand on est séropositif. C'est une mesure qui peut apporter parfois infiniment plus de résultats que de tenter de contrecarrer les effets par des médicaments, qui eux-mêmes vont avoir des effets indésirables. Voilà, par exemple, le genre de choses auxquelles on a pensé.

On a travaillé avec le groupe TRT-5 là-dessus. Emmanuel Trenado et moi étions les représentants du TRT-5 au sein du groupe d'experts. Mais on a aussi travaillé en amont, avec le TRT-5 et les associations (moi-même avec la commission traitements et recherche d'Act Up), pour demander ce que, dans nos associations, chacun avait relevé dans le rapport précédent et avait envie de porter comme idée importante, de manière à ce que l'on puisse faire remonter ça au niveau du groupe.

2.2 Quel public ? A qui est destiné le rapport ?

Un autre aspect qui nous a intéressé, c'est que bien souvent on le considère comme un rapport qui va pouvoir être utilisé par tout le corps médical, pour avoir une sorte de référence dans la prise en charge des personnes infectées ; mais il faut aussi voir que ce rapport est commandé par un ministre qui en est le premier destinataire. Autrement dit, ces recommandations peuvent aussi s'adresser à lui et aux pouvoirs publics. C'est aussi très intéressant pour nous : il y a un

certain nombre de recommandations qui peuvent être faites, à travers ce rapport, aux pouvoirs publics ou au Ministère de la santé, pour apporter des corrections ou des améliorations au système de prise en charge. Je pense d'ailleurs que Khadîdja Chemlal nous en parlera. Au niveau associatif, on y a vu un énorme intérêt. En particulier, c'est grâce à certaines choses qui étaient inscrites dans le rapport 2002 (et que l'on a mis de nouveau dans le rapport 2004), et avec un travail de négociation avec le Ministère de la Santé que nous avons pu, cette année, obtenir qu'un certain nombre d'actes recommandés dans le rapport comme faisant partie d'une prise en charge normale des séropositifs, puissent être pris en charge et remboursés par la sécurité sociale, ce qui n'était pas le cas jusque-là. Le rapport 2002 avait déjà noté que certains actes n'étaient pas remboursés. Le rapport 2004 a repris ça et, dans la foulée, on a entrepris cette démarche avec Act Up et avec le TRT-5 et avec d'autres associations du TRT-5, pour faire aboutir ces recommandations du rapport. Effectivement, une des premières choses que l'on est en train d'obtenir c'est, par exemple, le remboursement du New Fill® dans la correction des lypoatrophies faciales, c'est-à-dire le produit et l'acte d'injection du New Fill®. Mais il y a d'autres choses qui ont la même importance, comme les remboursements des dosages plasmatiques, des tests génotypiques de résistance du virus, de la charge virale de l'hépatite delta, de l'ostéodensitométrie (la mesure de l'incidence de l'infection et des traitements sur la qualité des os), et enfin des mesures alternatives aux ponctions hépatiques chez les personnes atteintes d'hépatites virales (il y a actuellement un certain nombre de mesures qui sont évaluées et qui permettent de remplacer, dans une certaine mesure, les biopsies du foie). Ceci porte avant tout sur la qualité de vie des personnes et nous tenait beaucoup à cœur. Toutes ces choses-là, ça a été extrêmement facile pour nous de les porter, parce que, en travaillant sur le rapport, il était clair que ces choses étaient recommandées pour la prise en charge normale des malades, et donc il était extrêmement facile pour nous de les porter pour que tous les malades, sur tout le territoire aient un égal accès à ce genre de mesures, simplement par le fait qu'elles seraient remboursées par la sécurité sociale.

2.3 Les retombées

Et puis, notre implication dans ce rapport nous apporte aussi une plus grande rigueur, voire une plus grande pertinence dans notre travail associatif quotidien. C'est par exemple le cas dans nos rapports avec l'industrie

pharmaceutique, où il nous arrive bien souvent de devoir faire état de ce qui nous paraît être une prise en charge normale, ou un standard minimum de soins. Cela a encore été le cas dans des discussions que nous avons actuellement avec l'industrie pharmaceutique qui se lance dans des essais de nouvelles molécules chez des personnes naïves de traitement, c'est-à-dire des personnes qui n'ont jamais pris de traitement. On s'appuie, là aussi, sur le travail que l'on a fait pour faire valoir un peu plus l'intérêt des personnes qui participent à cette recherche, plutôt que de se laisser toujours entraîner dans la facilité vers laquelle nous entraîne l'industrie pharmaceutique. Et puis, il y a une dernière chose que je voudrais formuler plus comme une question : ayant participé aux états généraux de Aides, il y a quelques semaines, j'ai eu l'occasion d'avoir un contact avec beaucoup de séropos dans un atelier qui évaluait le rapport qu'il y a entre les personnes atteintes et le personnel médical. C'étaient des gens qui venaient de toute la France, et l'on se rend compte d'une certaine diversité de pratiques qui laisse penser que, malgré ce travail fantastique et la qualité de ce rapport, il reste une question quant à son impact sur la pratique médicale aujourd'hui. C'est une question qui reste ouverte et à laquelle, j'espère, tous nos interlocuteurs de ce soir apporteront des réponses.

PRISE EN CHARGE DES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH PAR JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY

Bonsoir, pour démarrer je voudrais revenir sur l'historique et les spécificités de ce rapport.

3.1 Historique

Comme Hugues Fischer l'a rappelé, c'était le rapport Jean Dormont, aujourd'hui c'est le rapport Delfraissy, et demain ce sera le rapport X ou Y. Il s'agit avant tout d'un rapport de groupe d'experts, et c'est le groupe qui travaille. Je voudrais aussi rappeler qu'il a été mis en place au niveau du Ministère de la Santé (par la DGS cette année, alors qu'avant c'était plutôt la direction des hôpitaux) et qu'initialement, il a été mis en place à la direction des hôpitaux par Gabriel Baie. C'est un énarque assez génial et assez particulier, un ancien professeur de philosophie qui a passé l'ENA, qui s'est retrouvé au ministère de la santé et qui est tombé au moment de l'explosion de cette maladie, vers 1987-1988, donc une période extrêmement noire pour tout le monde. Il a été révolutionnaire dans sa vision des choses, vis-à-vis de ce qu'était le milieu associatif à l'époque,

mais aussi de ses relations avec les médecins, tranchant et taillant, coupant des têtes, ce qui était très bien. Et, entre autres, il a créé les CISIH (centres d'information et de soins de l'immuno-déficience humaine), l'organisation des soins et c'est lui qui a mis en place ce rapport. Je me souviens très bien, j'étais plus jeune à l'époque, et il avait demandé à deux ou trois plus jeunes médecins de donner nos impressions médicales, comment on ressentait les choses. On avait un problème - les plus vieux d'entre vous s'en souviennent - avec l'utilisation de doses massives d'interféron alpha, qui était utilisé dans les Kaposi. Cela posait, pour la première fois, des problèmes de coût majeurs, et avec des disparités entre certains qui l'utilisaient à tour de bras et d'autres qui ne l'utilisaient pas du tout. Il avait alors demandé à mettre en place un groupe d'experts chargés de dire si c'était raisonnable et dans quelles conditions on devait l'utiliser. A partir de là, c'est parti, c'est allé très vite et, effectivement, dès le premier groupe, le milieu associatif était présent. On aurait du mal - l'ensemble des médecins du VIH - à travailler sans vous ; bon, on n'est pas toujours d'accord (on se le dit d'ailleurs), mais il y a un éclairage qui est important. J'ai eu un tout petit peu peur, il y a quatre ou cinq ans, quand sont arrivées les trithérapies, qui sont évidemment un événement fondamental. On pouvait dire qu'au moment des trithérapies, c'était le pouvoir médical qui allait reprendre complètement le pouvoir, avec un caractère extrêmement technique ; ça s'est joué à très peu de choses d'ailleurs. Aujourd'hui, on voit bien les limites de ces trithérapies et le milieu associatif a continué à tenir son rôle et c'est très bien. Il y a un apport, plus pratique celui-là, des associations pour ce rapport : je ne sais pas si vous avez plus de temps que nous, en tout cas vous êtes mieux organisés et grâce à vous, on a toutes les bibliographies mises à jours.

3.2 Spécificités

Sur le fond, je voudrais rappeler que c'est un rapport assez unique dans la médecine française. Tout d'abord, parce qu'il est axé autour d'une pathologie. Et puis, il est fondé sur les avis d'experts, les avis d'experts s'appuyant essentiellement sur des données qui sont publiées, mais également sur des données de congrès. Vous savez qu'il existe un grand congrès aux Etats-Unis sur le VIH qu'on appelle la CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), et puis des congrès mondiaux, tous les deux ans, et l'on essaye de publier le rapport juste après la CROI pour avoir l'ensemble des données qui ne sont pas encore publiées, mais qui ont été présentées, de façon à coller au terrain. Et puis, enfin, il y a un certain nombre de situations où il

n'y a pas de données, ni d'essais ou de cohortes observationnelles, mais où il y a des pratiques, et quand il y a quinze experts qui sont d'accord sur une pratique, même si elle n'est pas validée, on peut être amené à prendre position. Dans notre jargon, pour les deux premières sources (articles ou publications dans des congrès), on appelle ça de l'evidence-based medicine, et c'est ce qui fait le fondement actuellement de toutes les recommandations, et puis la dernière source, ce n'est plus de l'evidence-based medicine, c'est de la pratique. C'est précisément une particularité du rapport qui lui permet, je l'espère, d'être plus proche du terrain et plus proche des données récentes, par rapport aux conférences de consensus qui servent à finaliser, à confirmer des choses, mais généralement avec deux ans de retard. Mais je ne sais pas où ça ira, parce qu'évidemment, c'est quelque chose qui dérange, parce que c'est un petit peu différent de ce qui est construit par l'Agence nationale d'évaluation (ANAES). L'ANAES fait, par ailleurs, de l'excellent boulot, mais avec une vision un peu retardée, et l'on estime qu'on ne peut pas être retardé dans cette maladie et qu'il faut parfaitement coller au terrain.

3.3 Les points forts

Je reprends rapidement tous les points forts :

3.3.1 Prise en charge des personnes vivant avec le VIH

La moitié des personnes vivant avec le VIH qui ont une initiation de traitement est vue à un stade qui est avancé, avec un risque de mortalité précoce qui est plus élevé (on va y revenir à plusieurs reprises), ce qui nécessite un suivi médical renforcé.

Plus de la moitié des personnes sont vues pour initier un traitement avec des CD4 inférieurs à 200, donc il y a un retard au dépistage et, dans une certaine mesure, à la prise en charge.

Le problème des migrantEs est un problème majeur à l'heure actuelle. En région parisienne, dans les files actives, cela représente 50-60 %, voire, en Seine-Saint-Denis, 80-90 %. Cela représente, dans les files actives d'un hôpital standard, à peu près un tiers des personnes vivant avec le VIH, avec toutes les questions que cela pose : est-ce qu'on est dans les bonnes conditions pour les prendre en charge ?

3.3.2 La simplification des traitements et ses conséquences

La simplification extrême des traitements, qui est désirée par les personnes vivant avec le VIH, un peu par les médecins, et beaucoup par les laboratoires dans une sorte de compétition

commerciale à tout crin, ne doit pas se faire au détriment de l'efficacité antivirale. Être à tout prix avec un seul comprimé par jour pour résoudre tout le problème de la trithérapie, c'est bien si on peut y arriver, si les molécules ad hoc sont faites pour ça, en revanche, si elles sont un peu bricolées pour essayer de les construire en une seule prise par jour, ce n'est pas une bonne chose. Et concrètement, il y a des soucis en ce moment, et les compagnies ne sont pas toujours hyper claires là-dessus.

3.3.3 L'efficacité initiale des traitements

L'efficacité initiale du traitement lors du traitement initial est une question essentielle. Autant les indications de traitement sont sur les CD4, autant l'efficacité de traitement doit se mesurer sur la charge virale plasmatique.

3.3.4 Le bilan de succès

Je vous dirais un mot tout à l'heure du bilan de succès. La notion de bilan d'échec est admise par tout le monde, mais on a aussi introduit, cette année, celle de bilan de succès. Derrière une personne qui est bien contrôlée, sous traitement avec une charge virale indétectable, il y a des profils extrêmement hétérogènes. D'où vient cette personne ? Quel était son statut ? Est-ce qu'elle était à la première ou à la deuxième ligne ? Enfin, ce qu'on peut lui proposer en termes de changement de molécule ou de stratégie est évidemment très différent ? Et l'on doit prendre le temps, une fois par an, de faire ce bilan de succès.

3.3.5 Prévenir l'échec

Prévenir l'échec plutôt que traiter l'échec, c'est aussi un point important. On a recommandé que le test génotypique de résistance soit fait lors de la primo-infection, compte tenu de ce que l'on sait des souches circulantes actuellement.

3.3.6 Le dosage plasmatique des médicaments

Le dosage plasmatique des inhibiteurs non-nucléosidiques et des inhibiteurs de protéase est recommandé en cas d'échec, en cas d'effets indésirables, en cas d'interactions médicamenteuses attendues (en particulier 2 IP, ou IN + IP) en cas de co-infection par une hépatite (l'utilisation d'inhibiteur de protéase chez quelqu'un qui a une hépatopathie chronique justifie l'utilisation d'une surveillance de ce type), et on l'a introduit également au cours du troisième trimestre de la grossesse, parce qu'il y a des problèmes de biodisponibilité qui sont différents.

3.3.7 Les complications

En termes de complications - Hugues Fischer vous l'a déjà dit - on a beaucoup insisté sur des mesures hygiéno-diététiques, en particulier sur les notions d'arrêt de tabac. Dans la population VIH, le pourcentage de personnes vivant avec le VIH qui fument est plus important que dans la population générale à tranche d'âge égale, en gros c'est 55 % versus 32 %. Il y a donc un risque accru, puisque le principal risque cardio-vasculaire n'est pas l'inhibiteur de protéase ou les antirétroviraux, ça reste, et ça demeure et ça demeurera le tabac.

3.3.8 Les co-infections

On a également un chapitre sur les co-infections, on n'en parlera pas ce soir, à moins que vous me posiez une question. C'est un point essentiel, que les équipes médicales n'ont probablement pas encore suffisamment pris en charge. Bien sûr, certaines sont très impliquées dedans, mais il y a encore des soucis de la part des médecins infectiologues ou des internistes, pour bien prendre en compte ces co-infections. Et pourtant, c'est un problème qui est majeur. Parce que, s'il est sous-estimé, c'est ainsi que l'on va sous-traiter ces personnes et très probablement, les personnes suivies pour le VIH sont plutôt sous-traitées et sous-prises en charge concernant les co-infections par les hépatites, par rapport aux personnes mono-infectées. Même si les traitements - et c'est l'excuse - sont moins efficaces chez les personnes co-infectées que chez les personnes mono-infectées.

3.3.9 VIH et grossesse

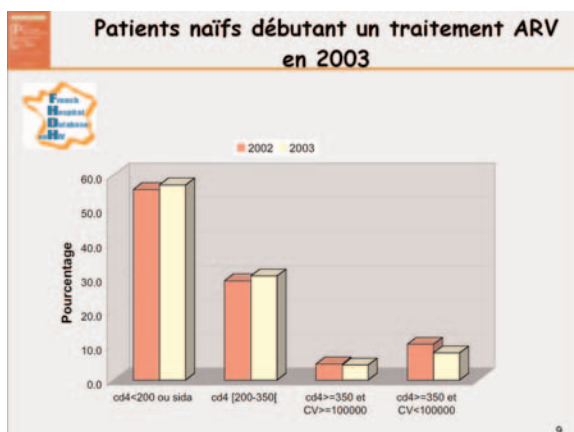
Enfin, sur VIH et grossesse, il y a un chapitre qui est complètement modifié, et c'est une prise de position assez claire sur l'utilisation des trithérapies pendant la grossesse.

3.4 Epidémiologie

3.4.1 La prise en charge tardive

Je reviens sur la prise en charge tardive, je ne vous parlerai pas d'épidémiologie, mais je vais essayer de vous montrer quelques paramètres qui permettent de suggérer des prises en charge. Que veulent dire ces courbes ? Ce sont des courbes qui montrent que chez les personnes qui ont une prise en charge tardive (CD4 inférieurs à 200 ou au stade sida), même à l'heure des trithérapies (il y a deux courbes, dont une récente) et bien vous voyez que les deux courbes du bas chez ces personnes qui sont inférieures à 200 montrent un taux de mortalité et de morbidité qui est largement supérieur aux personnes qui sont prises en charge au-dessus de 200. Quand on sait que ces

personnes représentent plus de 50 % des personnes prises en charge, quand on sait également qu'il s'agit souvent de migrantEs, en situation sociale parfois difficile, en situation souvent irrégulière, c'est-à-dire qui cumulent un certain nombre de risques, ce résultat en termes de mortalité ou de morbidité ne reflète pas seulement la puissance des antirétroviraux qu'on leur donne, mais reflète un défaut plus global de prise en charge. Ce que l'on a voulu montrer par là, c'est que chez ce type de personnes prises en charge tardivement, le bilan standard et le suivi standard -voir la personne à M1 (à un mois), à M3, et à M6 - ne sont pas suffisants. Ces personnes sont à risque, elles doivent être revues beaucoup plus fréquemment, probablement 15 jours après une hospitalisation quand elles ont fait une infection opportuniste, à M1 et probablement tout les mois durant les six premiers mois. On a, dans une certaine mesure, banalisé la prise en charge, chez ces personnes on l'a sûrement trop banalisée. Ce sont des personnes à risques qui réclament une surveillance plus rigoureuse.

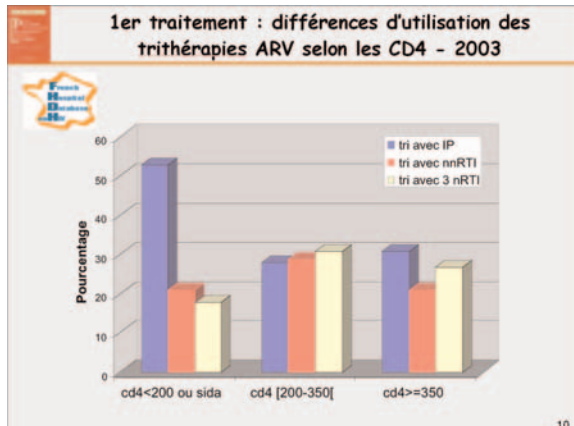


Ces données sont extraites du DMI2 - je rappelle que c'est une étude d'épidémiologie hospitalière, dirigée par Dominique Costagliola, qui est à la fois une étude de l'Inserm et du ministère de la Santé avec la direction des hôpitaux, et qui permet d'avoir une vision assez globale de ce qui se passe. C'est une vision globale très puissante, puisque l'étude porte sur environ 50.000 personnes suivies à l'hôpital. Elle est un peu décalée dans le temps, parce que les systèmes informatiques sont relativement longs. Par exemple, aujourd'hui, fin 2004, on a les données de début 2004. Qu'est-ce que cela montre en 2003, sur le moment où initier un traitement ? Vous voyez que l'on admet que, dans la population globale, les personnes qui ont commencé un traitement avec des CD4 inférieurs à 200 représentent 54 %, entre 200 et 350 cela représente 35 %, au-dessus de 350, il y a deux fois 6 %, celles qui ont une charge virale supérieure à 100.000 (effectivement il y a dans ce

cas une discussion de traitement) et enfin celles qui ont une charge virale inférieure à 100.000 et qui logiquement n'auraient pas dû être traitées. Dans une certaine mesure, cela va me permettre de répondre en partie à Hugues Fischer. Qu'est-ce qui se passe dans la pratique ? Parce que l'on peut faire des recommandations, mais somme toute, est-ce qu'elles servent à quelque chose ? Je ne sais pas, sans doute elles servent à cadrer assez bien les pratiques, mais dans la pratique de chaque médecin et dans la relation entre personnes vivant avec le VIH et médecin, il doit se passer des choses bien différentes. On a quand même regardé un peu mieux les choses, et si l'on analyse uniquement cette diapositive (avec son caractère un peu brut, qui ne tient pas compte de cette relation individuelle), il n'y aurait là que 6-7 % des personnes qui auraient été traitées de façon trop précoce (CD4 supérieurs à 350 et charge virale peu élevée). Si on regarde ce qui se passe sur le territoire national, entre les différents CISIH ou les différents CHU, ou même dans la région PACA, entre hôpitaux universitaires et non universitaires, on a à peu près des chiffres équivalents, c'est-à-dire que pour répondre, on a aujourd'hui, au niveau métropolitain (c'est un peu différent dans les départements français d'outre-mer), un résultat en termes de prise en charge globale qui se retrouve dans tous les services : 70 % des personnes qui sont traitées et suivies ont une charge virale indétectable et 88 % ont des CD4 supérieurs à 200. Il n'y a pas de grosses variations. On retrouve des variations :

- à l'intérieur de chaque service ; il peut y avoir des variations individuelles, et un médecin qui a des pratiques un peu différentes et ça, ce n'est pas le rapport qui pourra l'éviter.
- concernant la proportion de personnes qui sont en situation d'échec relativement sévère (multi-échec) qui est annoncé autour de 6 à 7 % sur le territoire national, lui est variable selon les endroits. Cela ne veut pas dire qu'il y a des défauts ou des anomalies de prise en charge. Cela reflète aussi l'histoire thérapeutique des personnes vivant avec le VIH et donc l'ancienneté de l'infection à VIH. Par exemple, certains sites parisiens suivent des personnes contaminées depuis une période assez longue (par exemple des homosexuels) qui ont pu "bénéficier" d'une première molécule, puis d'une seconde, puis d'une troisième, puis d'une bithérapie, puis d'une trithérapie, et donc qui ont archivé du virus résistant, et donc avec un risque de résistance qui est plus important. A l'inverse, dans d'autres centres, en particulier en banlieue, le type de contamination des personnes a été différent ; ce sont des personnes qui arrivent et des personnes migrantes, particulièrement aujourd'hui. Dans une

certaines mesures, la personne migrante, à partir du moment où elle a passé la porte de l'hôpital, bénéficie, elle, d'emblée d'une trithérapie la plus simple à prendre et la plus efficace, donc elle n'a pas eu le temps d'archiver du virus, elle va peut-être l'archiver après, mais le résultat à court terme est meilleur que dans une population plus ancienne. Voilà ce qui explique aussi ces différences.



3.4.2 Quels types de traitements ?

Cela reflète la pratique dans les hôpitaux, après les recommandations de 2002. On peut voir que dans les trois combinaisons possibles, c'est-à-dire 2 anti-reverse transcriptase (inhibiteur de transcriptase inverse) + 1 inhibiteur de protéase, de 3 anti-reverse transcriptase, ou avec un inhibiteur non nucléosidique, en gros chez les personnes de 200 à 350 CD4, c'est un tiers/un tiers/un tiers, ce qui ne serait d'ailleurs plus tout à fait le cas maintenant, puisqu'il y a maintenant un certain nombre de recommandations sur la non-utilisation de 3 anti-reverse-transcriptase. Ce qui reste, par contre, c'est que chez les personnes qui sont plus avancées (CD4 inférieurs à 200), la communauté médicale utilise plus volontiers une trithérapie comportant un inhibiteur de protéase qu'elle estime la plus puissante possible chez ce type de personnes chez qui il faut avoir une action tout de suite (c'est sûrement l'effet Kalétra®).

3.4.3 Les personnes vivant avec le VIH en consultation

Ce sont des personnes qui sont en général suivies à l'hôpital : on estime à 100 000 les personnes qui sont suivies aujourd'hui en France, et à environ 20 000 les personnes qui ne sont pas dans les circuits hospitaliers, qui sont en dehors, et environ à 80 000 les personnes qui sont dans les structures hospitalières.

C'est une maladie chronique sous traitement : 80 % des personnes suivies à l'hôpital sont traitées. Mais on peut remarquer qu'il apparaît quelque chose qui n'était pas visible auparavant, c'est que 9 % des personnes sont en interruption

thérapeutique. Ces interruptions thérapeutiques peuvent, certes, faire partie d'essais thérapeutiques, mais le plus souvent, elles correspondent à des souhaits, à des désirs, et à une volonté de la personne d'arrêter son traitement, à cause des effets secondaires en général. On estime qu'à 4 ans, on pourra se retrouver avec 14 % des personnes en interruption thérapeutique, ce qui montre bien les limites d'une multithérapie au long cours.

Ensuite, c'est ce que je vous ai dit : 70 % des personnes ont une charge virale indétectable, l'immense majorité des personnes a des CD4 supérieurs à 200. Parmi les 30 % qui restent qui n'ont pas une charge virale indétectable, il s'agit maintenant d'une adhésion incomplète au traitement, le plus souvent favorisée par des effets secondaires. Et les effets secondaires poussent à une adhésion incomplète, et cette adhésion incomplète pousse à l'apparition de résistances. Ensuite, dans les données que nous avons (en particulier dans les données de cohorte ANRS, dans la cohorte primo-infection), 50 % des personnes vues en primo-infection ne sont pas traitées. On a parlé des personnes en multi-échec, et la situation des personnes vues tardivement, je n'y reviens pas. Par contre, il y a dans l'enquête Vespa une chose qui doit nous interpeller : 50 % des personnes suivies et en succès immuno-virologique ne travaillent pas ou n'ont pas repris de travail. C'est un succès immuno-virologique, mais est-ce un succès social ? Il y a clairement à travailler là-dessus, si on parle de maladie chronique, si on s'inscrit maintenant dans 15 à 20 ans. C'est vraiment quelque chose que l'on doit beaucoup plus travailler sur le long terme.

3.5 Quand et comment débiter un traitement ?

3.5.1 Quand l'initier

On l'a vu, 80 % des personnes vivant avec le VIH en consultation reçoivent déjà un traitement, donc finalement en termes de santé publique, l'enjeu n'est pas l'initiation du traitement puisqu'elles très majoritairement déjà sous traitement. Néanmoins, cette question revient régulièrement, c'est évidemment celle qui est la plus médiatisée, et celle où les compagnies pharmaceutiques attendent de voir le tableau, et c'est aussi la question de quand débiter (qui est indépendante des molécules utilisées) qui reflète notre plus ou moins bonne compréhension de la maladie. Pour les indications thérapeutiques, on s'appuie essentiellement et presque uniquement sur les données de CD4 :

- inférieur à 200 CD4, on traite ;
- entre 200 et 350 CD4, on discute du traitement,

en prenant en compte un certain nombre de paramètres, du désir de la personne, de l'évolutivité (est-ce qu'elle est arrivée rapidement à 280 CD4 ou au contraire est-ce qu'elle est stable depuis longtemps ?) ;

- au-dessus de 350 CD4, a priori le traitement n'est pas recommandé, avec une nuance chez les personnes ayant une charge virale très très élevée, où l'on peut discuter de mettre en route le traitement si elles le souhaitent.

Je m'empresse de dire que ces recommandations fondées sur les CD4, qui n'ont pas tellement changé depuis 2002, ne font que refléter l'impuissance de nos traitements. Si nous avions des traitements qui éradiquent le virus, on ne se poserait pas de problèmes sur quand démarrer un traitement. On démarrerait le traitement le plus vite possible. Donc ces recommandations et cette grille pourraient complètement changer (malheureusement pas tout de suite) le jour où, comme dans l'hépatite C, on aura des chances d'éradiquer le virus. Parce que, traitant plus tôt, on ne conserve pas ou l'on ne restaure pas mieux une immunité, comme on a pu le penser à une certaine période, et parce qu'il y a des effets secondaires aux traitements. On se dit alors, plus on pourra traiter tard, mais pas trop tard, moins la personne aura d'ennuis, et plus on ira avec elle sur une longue période. Ces recommandations ne sont pas dans le marbre absolu, elles ne font que refléter l'impuissance et les limites de nos thérapeutiques.

3.5.2 Le choix thérapeutique initial

C'est une décision essentielle, il faut prendre son temps, ce n'est jamais une urgence. C'est une décision qui doit être partagée. Elle doit être partagée entre la personne consultant, le médecin, et, si possible, un tiers, de l'équipe soignante ou de l'équipe de pharmacie, avec l'introduction de l'éducation thérapeutique. Le rôle d'un tiers dans la discussion initiale du traitement est important. Il faut prendre son temps. Evidemment, pour une personne qui est à 20 CD4 et qui vient de faire une infection opportuniste, il ne faut pas traîner, mais il ne faut pas non plus décider le lendemain du jour où on a les CD4, il y a à traiter l'infection opportuniste. En tout cas, chez une personne qui a 230 CD4, il n'y a pas d'urgence, on peut revoir, rediscuter et la revoir, et bien tomber d'accord sur le contrat que l'on va faire avec elle, et s'assurer qu'elle a bien compris l'importance du traitement initial.

Il est fondamental d'avoir bien compris ce temps initial, car ces traitements marchent. Avec les traitements actuels, qui se sont quand même beaucoup améliorés, on doit arriver à 70-80 % de succès virologique à six mois. Une fois de plus,

ces traitements ne font rien du tout sur ce bloc de granit qu'est le virus pro-intégré et ils ne touchent absolument pas à ce virus sous la forme latente. Mais sur la réplication virale, ils marchent et donc les CD4 commencent à remonter. Quand ils ne marchent pas, c'est essentiellement un problème d'observance et de non-adhésion au traitement, c'est pourquoi le temps explicatif est très important, mais on en reparlera après, sur l'échec précoce.

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans le choix thérapeutique initial.

- Les effets indésirables. Il faut les annoncer, et trop longtemps les médecins ne les ont pas annoncés, en particulier au début des trithérapies. Il ne faut pas non plus les diaboliser, parce que tout le monde ne rencontre pas forcément les effets indésirables. On a l'impression qu'avec les nouvelles trithérapies, les lipodystrophies sont moins fréquentes que ce que l'on a observé avec les traitements d'il y a quatre ou cinq ans. Mais il faut savoir en parler et savoir évoquer les effets secondaires de court et moyen termes.
- Les risques cardio-vasculaires, qui sont indépendants de la prise du traitement ; on en a déjà parlé, notamment du problème du tabac.
- Chez les femmes, le désir de grossesse, et le choix de molécules adaptées.
- Si la personne est co-infectée par le virus des hépatites.
- Et bien sûr, savoir si elle prend d'autres traitements qui pourraient interférer avec les antirétroviraux.

3.5.3 - Associations recommandées pour le premier traitement

Il y a deux types de recommandations américaines et françaises. On a les mêmes données, donc on va sortir des choses très différentes, cela serait même aberrant. Par contre, il y a des nuances qui peuvent être apportées. Ce qui fait l'intérêt des recommandations françaises, c'est probablement tout ce qui est hors des chapitres sur les antirétroviraux, c'est cette prise en charge beaucoup plus globale.

3.5.3.1 Les associations recommandées

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral (1/2)					
Options à privilégier					
2 IN		+	1 INN	Ou	1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾					Fosamprenavir/r
ou	Lamivudine ⁽¹⁾		Efavirenz ⁽²⁾		ou
Ténofovir	+ Ou		Ou		Indinavir/r
ou	Emtricitabine		Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		ou
Didanosine					Lopinavir/r
ou					ou
Abacavir ^{(2) (3)}					Saquinavir/r

·(1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée
 ·(2) Il existe des risques de survenue précoce d'événements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance
 ·(3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée
 ·(4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose

10

Dans les combinaisons qui sont recommandées cette année, on a pour les anti-reverse transcriptase les deux possibilités suivantes :

- En association avec un inhibiteur non-nucléosidique : efavirenz et névirapine. Là, on a eu un vrai débat. Une partie du groupe pensait qu'il ne fallait mettre que l'efavirenz, parce qu'il y a une série de données qui montre que chez les personnes plus avancées, il y a plus d'efficacité avec l'efavirenz qu'avec la névirapine. La névirapine a probablement une efficacité et une puissance virologique un tout petit peu plus faible que l'efavirenz, et peut avoir des effets secondaires toxiques graves (elle est sur le tableau à 2, 3, 4, 5 avec des petits alinéas). A l'inverse, il y a des personnes traitées avec la névirapine qui, passée la première phase, sont très très bien, et il y a des personnes traitées à l'efavirenz (notamment dans la population du Nord) qui ont des troubles psychologiques, voire psychiatriques relativement graves en début de traitement (10 à 12 % des personnes). C'est pourquoi il y a eu discussion. Finalement, et c'est ça un groupe d'experts, on a voté. Il y a eu une petite majorité pour garder la névirapine, donc on a gardé la névirapine. J'insiste là-dessus, parce que dans les recommandations américaines, il y a uniquement l'efavirenz. C'est assez simple, ils ont une combinaison-clé avec deux anti-reverse transcriptase avec l'efavirenz et le Kalétra, ils ne se posent pas plus de questions.

- Sur les inhibiteurs de protéase, on a aussi plusieurs inhibiteurs de protéase qui ne sont pas seulement le lopinavir+ritonavir, mais aussi d'autres combinaisons et, en particulier, le fosamprenavir et les autres inscrits sur le tableau. Vous voyez que là-dessus n'apparaît pas l'atazanavir, nouvel inhibiteur de protéase de chez Bristol Meyer Squibb qui a une AMM (autorisation de mise sur le marché) en deuxième intention car présentant des anomalies lipidiques assez importantes, et une AMM américaine en première intention - il ne l'a pas eue en Europe car les données qu'objectivement il y a sur les essais sur les personnes vivant avec le VIH naïves (qui n'ont pas reçu d'antirétroviraux auparavant) ne sont pas si bonnes que ça pour l'atazanavir seul. En ce qui concerne l'atazanavir couplé avec du ritonavir, il y a quelques données qui sont intéressantes, mais il n'y a pas eu d'essais contrôlés. C'est pour cela qu'on a cette attitude un peu différente des anglo-saxons. Voilà pour les options préférentielles.

3.5.3.2 Les autres choix possibles

Il y a d'autres combinaisons possibles, pouvant être utilisées en fonction d'un certain nombre de circonstances. Il y a là aussi une différence avec les recommandations américaines. Les Américains, à la suite des données sur l'utilisation

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral (2/2)

Autres choix possibles

2 IN (voir disposition précédente) + névirapine ⁽⁶⁾

Stavudine + lamivudine + [1 IN ou 1 IP/r] (voir disposition précédente)

Zidovudine + didanosine + [1 IN ou 1 IP/r] (voir disposition précédente)

Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®) ⁽⁷⁾

•(6) L'utilisation du nelfinavir impose une prise impérative avec un repas

•(7) si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme (une fois passée la période de risque d'hypersensibilité à l'abacavir), et l'absence d'interaction médicamenteuse significative

19

de trois anti-reverse transcriptase où il a été montré que l'utilisation de trois anti-reverse transcriptase était moins efficace que d'autres combinaisons, ont complètement mis à la trappe le problème des trois anti-reverse transcriptase. Il y a une particularité européenne, voire française, avec l'utilisation du Trizivir®, cette première molécule qui cumulait zidovudine, lamivudine et abacavir, qui a été beaucoup utilisée en France, probablement en raison de sa simplicité (un comprimé matin et soir), avec certes quelques soucis pour certaines personnes avec l'abacavir, mais une thérapeutique, somme toute, bien tolérée. Il a été montré, dans le cadre d'essais, qu'en particulier, chez les personnes avancées (CD4 inférieurs à 200, charge virale supérieure à 100 000 copies), le Trizivir® a une puissance virologique un peu moins forte que les combinaisons qui ont été citées précédemment. À l'inverse chez les personnes intermédiaires (CD4 autour de 300 et charge virale autour 50 000 copies) en option de deuxième ligne, cette combinaison peut être continuée si la personne le souhaite. Il faut savoir, et là on ne parle plus de la mise sous traitement, mais des personnes qui sont déjà sous traitement, qu'il y a plusieurs milliers de personnes (je crois à peu près 11 000) qui reçoivent du Trizivir® depuis deux, trois, quatre ans, et qui vont parfaitement bien, avec une charge virale contrôlée. Dans le message que l'on voulait faire passer en le maintenant en deuxième option, c'était de dire, pour une proportion importante de personnes : "attention, vous n'avez pas été sous-traités, si vous avez une charge virale indétectable. Et si, somme toute, tout va bien, on peut poursuivre ce traitement."

3.5.3.3 Le choix des analogues nucléosidiques

Traitement Initial Choix des analogues nucléosidiques	
Combinaisons	Avantages / Toxicités
AZT + 3TC	Nombreuses Données Tox hémato +++, attention coinf HBV
d4T + 3TC AZT + ddI	Plus contraignantes et/ou moins bien tolérées Neuropathies, lipodystrophies, pancréatites Attention coinf HBV
TDF + FTC (ou 3TC) ddI + FTC (ou 3TC)	Administration en monoprise quotidienne Tolérance excellente pour FTC et 3TC Surveillance : fonction rénale, interactions PK Attention coinf HBV
ABC + 3TC	Simplicité de prise HSR (rare 4 à 8 %, mais parfois grave++) Attention coinf HBV

20

3.5.3.4 Le choix des non analogues nucléosidiques

**Traitement Initial (2c)
Choix des non analogues nucléosidiques**

- Inefficaces sur VIH-2 et sur ss type O du VIH-1
- Barrière génétique faible ⇒ risque +++ de sélection de quasi-espèces résistantes si mauvaise observance

Molécule	Avantages / Toxicités
EFV	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité comparable à IDV y compris si CV > 5 log • CI si grossesse en cours ou en projet • Toxicité cutanée et hépatique
NVP	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité comparable à EFV • Toxicité cutanée et hépatique parfois sévère +++ • CI si transos > 5N • Surveiller transo /15j pdt les 18 1^{ères} sem du Ttt • Nécessité absolue d'administration à dose pdt les 15 1^{ères} jours de Ttt

• Initiation simultanée de NVP et ABC contre-indiquée

3.5.3.5 Le choix des inhibiteurs de protéase

**Traitement Initial
Choix des inhibiteurs de Protéase**

- Barrière génétique élevée ⇒ risque moindre de sélection de résistances si mauvaise observance

Molécule	Avantages / Toxicités
Fos APV (700 mg x2) IDV (400 mgx2) LPV (1000 mgx2)	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisés boostés par RTV. • Contrôle PK nécessaire +++ pour adaptation posologique et prévention des EI.
NFV (1250 mgx2)	<ul style="list-style-type: none"> • Strict respect de la prise biquot. avec aliments +++ • Si impossible : renoncer à cette prescription • Contrôle des concentrations résiduelles +++ : [NFV] + [métabolite M8] doit être > 1000ng/ml

- ATZ : pas d'AMM européenne chez le patient naïf, Mais une étude comparant ATZ non boosté à EFV :
 - pas de « sur réponse en 400 cp/ml à 48 semaines de suivi,
 - mais significativement moins bonne en 50 cp/ml

Dans le choix des inhibiteurs de protéase, c'est la même chose. Ce que l'on peut dire, c'est que parmi les inhibiteurs de protéase, on doit maintenant parler presque uniquement d'inhibiteurs de protéase boostés, par le ritonavir. Et la place du nelfinavir existe encore, mais dans des conditions de prises extrêmement strictes vis-à-vis de l'alimentation, qui sont difficiles à respecter dans le temps. C'est probablement le seul inhibiteur de protéase qui peut être utilisé sans boost. Les autres devant être utilisés avec un boost de ritonavir. Ce qui pose quand même un problème, parce que, sur le fond, en termes d'efficacité virologique, tout le monde est d'accord (le chef de file qui a marqué tout le monde est évidemment le Kalétra®), mais le recul que nous avons sur ces inhibiteurs de protéase boostés est encore assez restreint. En particulier, à propos de la fréquence et de l'incidence des complications métaboliques et des anomalies lipidiques avec ces inhibiteurs de protéase boostés, il y a encore toute une série de points d'interrogation. D'un côté on recommande, en termes d'efficacité et de puissance virologique, d'utiliser ce boosting, mais sans doute, sur le fond et à long terme, à 10 ans ou à 15 ans, on ne sait pas très bien ce qui va se passer, parce que le ritonavir comme booster, c'est le seul que nous ayons et il a aussi des inconvénients sur le long terme.

3.5.3.6 Les trithérapies de NUC

**Traitement Initial
Les trithérapies de NUC**

- Indications limitées du fait d'une puissance ARV faible
 - Une seule validée AZT + 3TC + ABC
 - Grande simplicité de prise
 - Efficacité démontrée pour des CV <100 000cp/ml
 - Essai ACTG A 5095 : infériorité de Trizivir, comparé à CBV + EFV et à TZV + EFV
 - Risque d'HSR +++ : vigilance surtout au début du traitement
 - Les autres 3Nucs :
 - Ne doivent pas être utilisées car insuffisamment efficaces
 - d4T + ddI + 3TC, ou d4T + ddI + ABC
 - et surtout des tri avec TDF : TDF+3TC +ABC, TDF +ddI + 3TC
 - Jamais évaluée dans un essai randomisé AZT + ddI + 3TC

Il y a un certain nombre de trithérapies de NUC qui ne doivent pas être utilisées. Et c'est là où probablement il y a eu des dérives, alors que le choix des molécules doit s'appuyer sur des essais thérapeutiques. On peut tester une nouvelle combinaison, chez une personne donnée ou chez une série de personnes, dans le cadre d'un essai, dans quelque chose où l'on pose une question et où la personne est d'accord pour rentrer et participer à la réponse. Ça fait partie d'un contrat, et l'on a besoin de savoir s'il est d'accord pour nous aider à savoir. Dans ces cas, il y a des garde-fous, et c'est ce qui s'est passé avec les personnes qui étaient en programme de 3 NUC, et l'on peut arrêter très vite si on voit qu'il y a un échec et une puissance virologique insuffisante. On a maintenant un nombre important de combinaisons possibles (18 molécules se combinant par 3, le nombre de combinaisons est faramineux à présent). Alors partir sur des combinaisons pour des raisons de facilité, parce qu'il est plus facile de prendre trois NUC par exemple, peut amener à des drames virologiques à court terme si on persiste dans cette attitude, donc cela implique bien que la prescription, et a fortiori la primo-prescription, doit se faire uniquement sur des combinaisons qui sont validées par le résultat d'essais thérapeutiques.

3.5.3.7 Schémas thérapeutiques et associations d'antirétroviraux à ne pas utiliser

Schémas thérapeutiques et associations d'antirétroviraux à ne pas utiliser

	raison
Monothérapie	Efficacité insuffisante Sélection de mutants résistants
Bitérapie d'IN (sauf poursuite d'un traitement antérieur efficace)	Efficacité insuffisante Sélection de mutants résistants
Trithérapie d'IN : • TDF + 3TC + [ABC ou ddI] • d4T + ddI + [3TC ou ABC]	Efficacité insuffisante Sélection de mutants résistants
Schémas incluant les associations : D4T + [ddI ou ddC] , ddI + ddC	Rapport bénéfice/risque défavorable Risque de toxicité grave
Schémas incluant : AZT + D4T	Antagonisme
Schémas incluant : 3 TC + FTC	Pas de bénéfice attendu Même profil de résistance
Efavirenz chez la femme enceinte	Térogénicité chez l'animal
Efavirenz + névirapine	Pas de gain d'efficacité Synergie de toxicité
Hydroxyurée	Rapport bénéfice/risque défavorable

Il y a certain nombre de schémas thérapeutiques, de monothérapies, de bithérapies ou de trithérapies, qui doivent être évités. Au passage, il y a encore un certain nombre de personnes qui sont encore sous bithérapies ; j'en ai moi-même qui sont encore sous bithérapies. Cela représente 7 % dans la base DMI2. Ce n'est pas par hasard, ces personnes ont été mises sous bithérapies dans les années 95, juste avant l'arrivée des trithérapies. Soit elles ont échappé et alors elles ont changé pour une trithérapie, soit elles vont bien, elles ont des CD4 qui ont remonté et une charge virale le plus souvent pas indétectable, mais en tout cas, stable en dessous de 2 000 copies. Ce n'est pas anodin, cela représente 7 à 8 % de la base. Chez ces personnes qui sont sous bithérapies, qui ont beaucoup moins d'effets secondaires, il est licite de poursuivre si elles sont stables dans le temps et qu'elles restent inférieures à 2 000 copies, 3 000 copies. Le prix à payer est qu'elles vont accumuler un certain nombre de mutations pour les anti-reverse transcriptase qui vont faire que la famille va être plus difficile à utiliser. Mais cela s'inscrit beaucoup dans le temps, et des personnes qui sont sous bithérapie depuis 95, il n'y a pas de raison fondamentale de les changer, si elles ne sont en échappement virologique.

Pour illustrer mon propos, quand je disais que l'on ne peut pas faire ce que l'on veut et que ce n'est pas parce qu'on a des anti-reverse transcriptase qu'on peut tous les associer entre eux. Un bon exemple est le ténofovir et la ddl, où il y a une interaction du ténofovir sur la pharmacocinétique de la ddl, avec un certain nombre de problèmes d'efficacité qui peuvent se poser.

3.5.3.8 Digression sur les anti-CCR-5

Un mot, même si c'est un peu en dehors du rapport, parce que vous allez beaucoup en entendre parler, c'est sur la famille des inhibiteurs du CCR-5, des inhibiteurs d'entrée. C'est une quatrième famille qui est en train d'arriver. On avait le T-20 qui est un inhibiteur de fusion, là ce sont des inhibiteurs d'entrée, c'est-à-dire qu'ils vont bloquer la clé, le récepteur par lequel le virus entre dans la cellule T4 ; il a besoin de la molécule CD4 et il a besoin de la molécule CCR-5. Il a été inventé des molécules dirigées contre le CCR-5. Ces premières molécules commencent à arriver, trois laboratoires en font, Scherring, Pfizer, Glaxo Smith Kline et, probablement, bientôt d'autres. Elles sont potentiellement intéressantes parce qu'elles ne rentrent pas dans la cellule, elles restent à la surface des récepteurs et ne pénètrent pas dans le métabolisme cellulaire. Donc, en dehors de leur efficacité sur des souches qui sont devenues résistantes aux autres familles, le

second intérêt pour les personnes traitées sera peut-être au niveau des complications. Parce que ces molécules ne pénètrent pas dans la cellule, on peut imaginer que les interactions qu'ont les inhibiteurs de protéase et les anti-reverse transcriptase avec les métabolismes cellulaires se fassent de façon différente. Cela dit, soyons très prudents, parce que l'on sait encore très peu de chose concernant ces molécules. Les phases II sont en train d'arriver. Il y a des discussions actuelles pour définir quels types de personnes doivent pouvoir entrer dans ces essais, ou au contraire ne doivent pas y rentrer. Et puis, même sur les effets indésirables, après vous avoir dit que ce serait peut-être un des avantages de cette famille, l'expérience nous a montré qu'il fallait faire très attention, et qu'il y aurait peut-être des effets indésirables inattendus, complètement différents des lipodystrophies. Ce qui est rassurant, c'est que des personnes, infectées ou non par le VIH, ont un gène délété pour le CCR-5 - on appelle ça des personnes knock-out - et qui n'expriment pas le récepteur CCR-5 ; c'est-à-dire que, sans exprimer le CCR-5, on peut vivre normalement. Les laboratoires ont foncé là-dessus pour construire des inhibiteurs, en se disant qu'on n'aurait pas d'ennui à bloquer le CCR-5. Néanmoins, il faut être très prudent, et les choses seront probablement beaucoup plus compliquées.

3.6 Le suivi d'une personne vivant avec le VIH

Les notions que l'on a voulu faire passer, sont :

3.6.1 La nécessité d'un suivi plus fréquent à l'initiation d'un traitement lorsque les CD4 sont inférieurs à 200

La nécessité d'un suivi plus fréquent pour les personnes avec qui l'on initie un traitement et ayant des CD4 inférieurs à 200, pour les raisons que je vous exposais tout à l'heure (le pronostic chez ces personnes est moins bon que chez les autres). Ne pas banaliser. Considérer qu'il s'agit de quelque chose de sévère et de grave, qui nécessite une plus grande surveillance pendant le début du traitement. Et ça, on a du mal, par exemple avec une personne qui a été hospitalisée et en salle d'hospitalisation, suite une infection opportuniste, puis qui va être prise en charge ensuite en consultation ou en hôpital de jour, eh bien le lien entre les deux ne se fait pas forcément très bien. C'est pourquoi la personne doit être vue de façon très précoce, puis revue et revue ; j'insiste là-dessus, car c'est un problème pratique, mais très important.

3.6.2 Le problème de la banalisation du suivi

La deuxième notion est sans doute plus vraie pour

de gros services parisiens, à propos de banalisation du suivi. Une personne peut-être prise en charge par un médecin référent au départ, puis ensuite, par exemple, on lui a proposé un essai thérapeutique, elle est vue par un plus jeune médecin, elle rentre dans l'essai, et finalement, elle va plus être suivie par la structure que par un médecin. On a voulu insister sur le fait que toute personne devait avoir un référent senior, avec lequel elle ait au moins une visite par an, je dis bien au moins. Je ne dis pas que les personnes qui sont suivies par la structure, ou par de jeunes médecins sont mal suivies, mais, si vous êtes en hôpitaux de jour, vous devez le voir. Les services sont souvent encombrés, vous êtes d'abord suiviE par un médecin la première fois, tel autre médecin une deuxième fois, et il n'y a pas toujours une visite avec le senior. Ça dépend des services, mais c'est quelque chose qui nous a frappéEs.

3.6.3 Le bilan du succès

Troisième point sur le suivi, c'est la notion de bilan du succès, une fois par an. C'est-à-dire que derrière une personne qui est sous traitement antirétroviral depuis un, deux, trois ans, qui a une charge virale indétectable inférieure à cinquante copies des CD4 à 420 et un traitement qui est plutôt bien toléré, derrière ces personnes, il y a une grande hétérogénéité. Comment est-on arrivé à cette charge virale indétectable ? Quel a été le point le plus bas des CD4 - le nadir - quand on a commencé le traitement ? Ce n'est pas du tout la même chose si la personne est partie de 120 ou 320 CD4 quand on a commencé le traitement. Est-ce par une première, une deuxième ou une troisième ligne de traitement ? Et donc, est-ce qu'elle a potentiellement déjà des virus résistants archivés ? Si on va plus loin, on sait qu'en terme de DNA pro-viral, il y a des différences parmi les personnes qui sont inférieures à 50 copies. On est capable de différencier des groupes qui ont des pro-virus (c'est-à-dire ce qui représente finalement le virus qui est prêt à repartir), qui se situent à des niveaux différents. Cette notion d'hétérogénéité derrière une charge virale indétectable n'est pas passée suffisamment dans la pratique des médecins. Il faut progressivement l'introduire, car en terme de stratégie thérapeutique, en terme de switch (passer sur une autre molécule), en terme de simplification du traitement, de rentrer dans des essais d'interruption thérapeutique, les risques ne sont pas du tout les mêmes, par exemple si l'on est parti d'un nadir de CD4 à 50 ou à 320, même si au moment où on arrête, on est à 450 CD4.

3.7 Conclusion

Je vais m'arrêter là et je répondrai à des questions après l'intervention de Khadidja Chemlal.

Je pourrai revenir sur trois points :

- les complications, en sachant que l'on a beaucoup insisté sur le fait que les choses n'ont pas tellement bougé depuis le rapport précédent. En termes physiopathogéniques de compréhensions, elles n'ont pas tellement bougé.
 - l'autre point, c'est que l'on a touTEs l'impression qu'avec les nouvelles thérapeutiques, l'incidence des lipodystrophies est en train de se modifier. Il y a des molécules qui ont, quand même, moins d'effets secondaires. Il faut se méfier, parce que le recul est évidemment moins important, mais on a tout de même cette impression-là.
 - enfin, le troisième point sur cette mesure qui n'est pas encore suffisamment discutée sur tout ce qui est l'accompagnement de la personne vivant avec le VIH autour des mesures hygiéno-diététiques et des risques cardio-vasculaires qui existent parce que la population VIH vieillit, et les risques cardio-vasculaires deviennent plus importants, indépendamment de l'infection par le VIH, et le sont d'autant plus qu'il s'agit d'une population qui fume plus que la population générale.
- Donc, je m'arrête là et je répondrai à des questions après.

RAPPORT D'EXPERTS SUR LE VIH, DE 1991 À 2004 PAR KHADÏDJA CHEMLAL

Merci de m'avoir invitée à venir parmi vous. Vous savez que je suis à la Direction Générale de la Santé depuis un an, je suis praticien hospitalier et je travaille dans le service de médecine interne de l'hôpital de Nanterre, où je m'occupe de personnes infectées par le VIH. Je crois que c'est une bonne chose que la DGS s'attache à avoir des personnes de terrains, car pour les administratifs cela n'est pas toujours très parlant.

4.1 Historique

Nous allons faire un petit bond en arrière : à la fin des années 80, la situation est catastrophique, les cliniciens et les personnes en consultation se trouvent confrontées à une nouvelle maladie dont on ne connaît pas grand-chose, et pour les médecins, il s'agit de diagnostiquer des maladies auxquelles on n'avait jamais fait face - par exemple la cryptococose, l'infection à Hystoplasme, ou la pneumonie à Pneumocystis ; on ne savait pas ce que c'était. Il y avait toute une information à faire. En 1990, sous l'impulsion de Gabriel Baie, assez pertinent là-dessus, Claude Evin, alors ministre de la santé, a demandé au

professeur Jean Dormont «de [lui] faire des recommandations sur les modes de traitements les plus appropriés» pour les personnes infectées. Les objectifs du rapport étaient, je cite toujours Claude Evin : «il me paraît indispensable qu'une démarche de clarification soit entreprise sur l'état actuel des connaissances». Initialement, il s'agissait d'informer et de former les cliniciens et le but du premier rapport qui s'intitulait «Traitement précoce des personnes infectées par le VIH», traitait essentiellement du traitement que l'on avait à l'époque, c'est-à-dire de l'AZT en monothérapie, et du traitement des maladies opportunistes, à la fois en termes de diagnostic ainsi qu'en termes de traitement. Les rapports se sont succédés de 1991 à 2004 :
 En 1991 : «Traitement précoce de l'infection par le VIH»
 En 1993 : «Prise en charge des personnes atteintes par le VIH»
 Et puis les titres reflètent assez bien l'actualité :
 En 96, on arrive à mesurer la charge virale plasmatique, et il y a un petit rapport qui sort, qui explique l'intérêt et la pratique de la mesure de la charge virale.
 Ensuite, en 1997, après la sortie des inhibiteurs de la protéase, le rapport s'intitule «Stratégies d'utilisation des antirétroviraux», c'est-à-dire que l'on commence à parler de stratégie. Alors qu'avant on avait un antirétroviral, puis l'autre, puis éventuellement deux, là on peut éventuellement avoir un choix. C'est cette évolution que reflète le titre. Ces rapports-là sont coordonnés par le professeur Jean Dormont.
 Puis en 1999, 2002 et 2004, Jean-François Delfraissy prend sa succession.

4.2 Méthodes rédactionnelles

En ce qui concerne les méthodes rédactionnelles des recommandations, je voudrais faire le point sur les différentes méthodes en France. Il y a trois grandes façons de faire des recommandations :

4.2.1 Les conférences de consensus

Elles sont commandées en général par des institutions, comme l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), le ministère de la Santé ou d'autres ministères, selon le thème traité et en accord avec des sociétés savantes, comme la société française de dermatologie, de neurologie ou autre. Avec une participation, parfois pour la logistique, de l'industrie pharmaceutique. C'est une société de service qui organise les conférences de consensus, ce sont des conférences nationales publiques sur inscription, et il faut payer pour y assister. Cela peut avoir lieu à Paris, comme à Lyon à Marseille ou à Toulouse. En général, c'est

sur deux jours. Pour ceux qui n'y sont pas allés, en général, il y a une revue de la littérature qui est exposée en réponse à des questions préalables, et donc, là, on est bien sur l'evidence-based medicine, c'est-à-dire les essais de quel niveau sont-ils, les niveaux de preuve etc. On valide selon les niveaux de preuve. Et il y a un jury qui est réuni pour émettre des recommandations.

4.2.1.1 Les avantages des conférences de consensus :

- Au sein de l'assemblée qui discute, il y a le terrain.
- Le jury est indépendant et n'a donc pas forcément le nez dans le guidon. Je pense par exemple à une conférence récente sur la substitution. Dans le jury, il n'y avait pas forcément que les personnes qui prennent en charge les toxicomanes, ils peuvent aussi avoir un autre regard, ou parfois proposer des solutions ou mettre le doigt sur des problèmes particuliers.
- Et puis, la méthodologie des recommandations est standardisée, puisqu'on fait appel, je le disais tout à l'heure, à des niveaux de preuve selon que les études soient randomisées ou pas, par exemple.

4.2.1.2 Les inconvénients des conférences de consensus :

- C'est une procédure extrêmement lourde à mettre en place. En gros, il faut environ deux ans pour mettre en place une conférence de consensus, entre le moment où l'on veut la faire et le moment où les recommandations du jury sont publiées. Donc cela peut être un peu long. Du coup, quand les recommandations sortent, c'est un autre problème qui est posé, ce qui n'est pas toujours réactif.
- Parfois ce n'est pas pragmatique, c'est-à-dire que la réponse à la question posée n'est pas toujours très claire. Et le clinicien de terrain ne sait pas forcément ce qu'il doit faire. Pour avoir lu des conférences de consensus, des fois je ferme le bouquin et je me dis «bon, alors je fais quoi».
- Et puis c'est cher. Ça aussi, c'est un argument important, c'est très cher à mettre en place.

4.2.2 Les procédures AFSSaPS

Elles sont à peu près bâties sur les mêmes modèles, puisque l'élaboration et la diffusion des recommandations sont l'une des missions de l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

Les recommandations émises par cette instance résultent principalement :

- de l'analyse des données de la littérature scientifique ;
- de l'évaluation des données utilisées pour l'octroi

de l'AMM (en particulier la notion de Service Médical Rendu du médicament) ;
- de la consultation des experts et sociétés savantes.

Le document est élaboré sous la direction d'un président de groupe qui est encadré par un responsable de projet qui appartient à l'AFSSAPS. La méthodologie suit celle de l'ANAES, c'est-à-dire les recommandations validées, les niveaux de preuve, l'evidence-based medicine. Le document est d'abord soumis à un groupe de lecture. Puis il existe un comité de validation qui va valider les recommandations émises par les experts réunis. Enfin, cela est soumis à la commission de transparence, donc encore une fois tout cela est très bien monté et très bien argumenté. Mais il y a les mêmes inconvénients qu'une conférence de consensus.

4.2.3 Le rapport d'experts

D'abord, je voudrais souligner qu'à ma connaissance, il n'y a pas d'autre modèle de rédaction de rapport d'expert de ce type en termes de pathologie.

C'est une commande ministérielle. Les membres du groupe sont réunis par un directeur, qui choisit, en fonction des compétences reconnues, les membres avec lesquels il va travailler. Il existe un arrêté ministériel qui paraît, définissant la composition des membres. Pour la raison bien simple que, quand les membres sont en province et qu'ils se déplacent pour travailler, ils sont remboursés de leur trajet. Et pour cela, l'institution fait en sorte que cela doit passer par un arrêté. Il y a des séances de travail, avec à la clé le travail de rédaction initiale, soumis aux corrections du reste du groupe. Et puis les recommandations sont finalement élaborées. Donc, les délais moyens vont de 6 à 9 mois entre le moment où l'on décide de faire un rapport et le moment où il est publié.

4.2.3.1 Les avantages du rapport d'experts

C'est assez rapidement fait, et du coup, c'est très réactif par rapport à l'actualité.

C'est souple dans sa mise en place, car les experts, on les connaît.

Cela reste assez pratique, c'est-à-dire que cela répond à des questions de manière assez claire, par des tableaux, des contre-indications, des posologies etc. Cela me paraît tout à fait exploitable par les cliniciens.

Et puis, selon les éditions, il y a des thématiques qui débordent le côté technique et strictement médical, en abordant, comme l'a fait le rapport 2002, le milieu carcéral, les femmes, la prise en charge sociale.

Dans l'élaboration sont représentées l'afssaps, les associations - et comme l'a dit Hugues Fischer, dès le premier rapport, ce qui était une innovation

- et puis les institutions, en particulier la DGS et la DHOS (Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des Soins).

Enfin un avantage, c'est que ce n'est pas cher, et ça compte.

4.2.3.2 Les inconvénients

Cela ne suit pas la méthodologie ANAES et, comme l'a dit Jean-François Delfraissy, parfois les recommandations sont basées sur des opinions d'experts, qui reposent sur la pratique, mais elles ne sont pas des recommandations actuellement dans l'air du temps, comme on fait maintenant. Et puis, il y a aussi des conflits d'intérêts possibles, car dans les rédacteurs du rapport, ce sont des gens reconnus pour leurs compétences et celles-ci peuvent être reconnues par d'autres, en particulier l'industrie pharmaceutique.

4.3 Utilisations

Ce rapport est utilisé par beaucoup de monde :

- tout d'abord, les gens du terrain, c'est quand même la première chose :
- les cliniciens (au sens large, les médecins, les virologues, les pharmacologues, les travailleurs sociaux, les spécialistes qui concourent à la prise en charge de l'infection) ;
- les associatifs, pour faire valoir leurs revendications ou diffuser l'information ;
- et le public concerné : les personnes touchées et leurs proches.

Et puis, il y a l'industrie pharmaceutique aussi. Il ne faudrait pas l'oublier, il s'agit pour eux d'un état des lieux de ce qui se fait en termes de traitements, et puis cela leur sert aussi d'argument marketing et de support de visite.

Enfin les institutions se servent elles aussi du rapport :

- l'utilisation par DHOS. La Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins est au sein du ministère de la santé. C'est l'institution qui s'occupe de l'organisation des soins : c'est-à-dire les fonctionnements à l'intérieur de l'hôpital, en ville/hôpital. Je vais vous donner des exemples de leur utilisation du rapport. Dans le rapport 2000 et 2002, il avait été soulevé les problématiques de la Procréation Médicalement Assistée (PMA). La DHOS a pris en compte cette problématique et permis un argumentaire pour sortir un décret en 2001, sur les conditions d'exercice de Procréation Médicalement Assistée.

En 2002, dans le rapport qui était plus large, il y a eu une grande réflexion sur la prise en charge. La DHOS a mis en route un chantier de réflexion sur l'organisation des soins par l'intermédiaire de ce que l'on appelle la " réforme " des CISIH - pour ma part, je parlerais plutôt de réorganisation des soins que de réforme.

- l'utilisation par la DGS : le rapport permet de voir écrit noir sur blanc les problèmes et d'arriver à mettre en adéquation ce qui existe en pratique par rapport à ce que l'institution peut mettre en œuvre, afin que la théorie colle à la pratique.

Par exemple, dans les programmations de lutte contre le VIH, il y avait un thème très important soulevé en 2002 et 2004, c'est la problématique des migrantEs, et la prise en charge des personnes d'origine étrangère. Parce qu'elles représentent un contingent important des personnes nouvellement diagnostiquées et surtout un grand contingent de personnes diagnostiquées tard. Donc il est important de pouvoir œuvrer là-dessus. La DGS a produit, l'été dernier, une circulaire en direction des services déconcentrés (DDASS et DRASS, Directions Départementales et Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales) sur la prise en charge des migrantEs. Et avec l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé), nous avons pu permettre au COMEDE (Comité médical des exilés) qui s'occupe énormément de prise en charge de personnes d'origine étrangère, de sortir une nouvelle édition de leur guide «Prise en charge Médico-Psycho-Sociale». Ce guide pratique s'adresse aux personnes qui prennent en charge des migrantEs séropositifEs ou non, pour les sensibiliser. Voilà le type de travail que le rapport peut permettre de faire avancer au niveau institutionnel.

Par ailleurs, on a parlé des inscriptions à la nomenclature. Il est vrai que lorsqu'un acte est recommandé dans un rapport, il est de bon ton qu'il puisse être accessible. Donc charge à nous d'en prendre notes et de faire le nécessaire. Hugues Fischer vous a parlé du NewFill, je pense que pour cela, c'est bon. Il y a trois autres actes qui sont presque obtenus, les génotypes, les dosages pharmacologiques, et la charge virale delta. Pour le printemps sont aussi inscrites au programme de l'ANAES, les évaluations des techniques de fibroses hépatiques. J'espère que fin 2005 nous pourrions avoir quelque chose pour les évaluations de fibroses, mais c'est un peu plus compliqué.

- L'utilisation par l'ANAES : ces rapports leur servent lors des évaluations des actes qui sont indispensables pour l'inscription des actes à la nomenclature.

- L'utilisation par la DSS (Direction de la Sécurité Sociale): les rapports leur servent aussi à l'inscription à la nomenclature, puisque pour inscrire un acte, il faut le documenter et l'argumenter. Quand on a un argument de rapport d'expertise qui dit qu'il faut le faire sinon les malades ne sont pas bien soignéEs, cela compte évidemment beaucoup.

- L'utilisation par les services déconcentrés

(DDASS et DRASS) : ces directions se servent de ces rapports pour connaître la situation de l'épidémie, le nombre de personnes dépistées. Elles se servent beaucoup des données du DMI2 qui sont très bien synthétisées dans le rapport Delfraissy.

4.4 Diffusion

C'est Flammarion qui depuis le début édite ce rapport. Ils le font de manière gratuite, ils ont évidemment un intérêt marketing à cela. Ils en donnent 500 exemplaires gratuits au ministère de la santé. Et notre liste de diffusion est la suivante :

- administration centrale, c'est-à-dire touTEs nos collègues que je vous ai citéEs, qui ont à voir de près ou d'un peu loin avec la problématique du VIH ;
- DRASS, DDASS (un exemplaire pour chaque chargéE de dossiers axés sur la thématique de l'infection par le VIH) ;
- ARH, agence régionale de l'hospitalisation (1 exemplaire), INVS, institut de veille sanitaire (2 exemplaires), ANRS, agence nationale de recherches sur le sida (2 exemplaires) ;
- AFSSAPS (1 exemplaire), et 1 exemplaire pour chaque coordonnatRICeur des CISIH, centre d'information et de soins de l'immuno-déficience humaine ;
- présidentE ou représentantE des associations (1 exemplaire) ;
- enfin, il est aussi disponible sur Internet.

Remerciements

Je voudrais remercier :

- les rédactRICeurs des chapitres, parce qu'ils ou elles ne ménagent pas leur temps, ils et elles sont très motivéEs et participent de manière bénévole ;
- le pilote du rapport pour l'énergie et le savoir faire, parce que ce n'est pas toujours facile
- le commanditaire parce qu'il est toujours plus facile de ne rien faire ...

QUESTIONS DE LA SALLE SUR LES DEUX PREMIÈRES INTERVENTIONS

Un intervenant de la salle : A la liste que vous avez faite des utilités de ce rapport, je voudrais ajouter l'aide à la rédaction de synthèse qui peut être utile aux gens qui les utilisent. Maintenant, je voudrais surtout m'attarder sur la question : comment les recommandations peuvent-elles être transférées dans la pratique ? A cela, il y a un certain nombre d'obstacles, et pour ma part, j'en liste au moins quatre :

- le premier obstacle est celui des moyens, je ne vais pas l'apprendre aux associations qui se sont battues pour qu'il y ait des tests disponibles ici ou

là. Mais je citerai un petit problème qui semble être présent dans le rapport actuel, il s'agit de la charge virale, puisque vous indiquez qu'un premier traitement devrait atteindre moins de 50 copies à six mois ; or, il semble que des centres n'ont pas les tests à moins de 50 copies. Soit on considère qu'il s'agit d'un luxe et que l'on peut se satisfaire de moins de 400 copies, soit on pense qu'il faut atteindre moins de 50 copies et auquel cas, il faut se battre pour que tous les centres aient des tests à moins de 50 copies.

- le deuxième obstacle, c'est les modes, car il y a évidemment des modes. Le Trizivir, par exemple, a été une mode. Une question que l'on pourrait poser au DMI2, serait de savoir si parmi les échecs, et les effets «centres» ou les effets «régions» de ces échecs, cela ne serait pas lié à l'utilisation du Trizivir en premier traitement. Je ne crois pas que cela ait été regardé, cela serait pourtant intéressant et surtout de le surveiller à l'avenir.

- le troisième obstacle est celui des laboratoires, ce qui est un peu lié à la mode. Un autre exemple, beaucoup plus récent : vous avez parlé de l'association ténofovir+didanosine, c'est-à-dire Viread+Videx qui n'est pas recommandée en premier intention, et si on le prescrit, cela doit être bien encadré en termes de posologie. Mais, peut-être certains le savent ici, le laboratoire BMS utilise, oralement sans document écrit, l'argumentaire de cette interaction pour dire qu'il ne serait peut-être plus nécessaire de prendre le Videx à jeun, parce qu'il est d'une certaine manière boosté par le ténofovir. Voilà un argument oral, sans aucun fondement écrit, que néanmoins le laboratoire essaye de faire passer. Alors ces recommandations arrivent dans cette situation et quels effets peuvent-elles avoir sur une influence commerciale, qui peut être un peu dangereuse ?
- enfin, le quatrième obstacle serait la force de l'habitude. On peut demander, mais il est difficile d'obtenir, tous les deux ans, des gens qu'ils changent - de manière parfois radicale - qu'ils changent leurs habitudes. Il me semble que cela est relativement plus facile quand il y a des choses objectives. Vous avez parlé de l'hétérogénéité des succès. Les médecins peuvent quand même se souvenir de l'histoire thérapeutique et des résistances d'une personne vivant avec le VIH (au pire les génotypes antérieurs sont là pour les rappeler). Par contre, il me semble que la mesure pro-virale, si un jour on démontre que c'est vraiment un facteur intéressant pour une indication ou une non-indication d'une interruption thérapeutique - là, parce que ce serait vraiment objectif - nous permettrait d'obtenir une attitude réellement différente, face à un succès par exemple.

Jean-François Delfraissy : Ce sont quatre bonnes réflexions. Je vais directement aller à la troisième, car elle pose plus de problèmes alors que la quatrième est plus d'ordre scientifique et plus facile à répondre. Concernant la relation avec l'industrie pharmaceutique à la fois du rapport et de ce qui se passe actuellement, au sein du groupe d'experts, il y a une série de personnes qui sont les leaders médicaux dans le domaine du VIH. Tous n'y sont pas, car on ne peut pas avoir cinquante experts. Par contre, ce qui nous manque, ce sont des médecins plus jeunes qui osent s'exprimer face à tel ou telle professeur. C'est ça qui nous manque, mais ce n'est pas forcément facile car il y a beaucoup de réunions, notamment le week-end. Par ailleurs les relations avec l'industrie pharmaceutique sont en train de changer, à la fois entre les médecins du VIH, les personnes vivant avec le VIH et l'industrie. Au début, toute nouvelle molécule apportait quelque chose, et quelque chose de relativement important. Actuellement, certaines molécules apportent beaucoup et d'autres pas énormément. On commence, alors, à rentrer dans quelque chose d'inconnu dans le domaine du VIH, mais par ailleurs très connu comme dans le domaine du cardiovasculaire par exemple : qu'est-ce qu'apporte le dixième inhibiteur de l'enzyme de conversion ou le septième inhibiteur d'angiotensine ? Et ce sont des questions que l'on n'a absolument pas posées dans nos rapports avec les compagnies pharmaceutiques. Deuxièmement, il s'agit d'un marché relativement fermé : 100 000 personnes, 80 000 suivies à l'hôpital, 80 % sont traitées, et l'on ne va pas passer brutalement à 200 000 ou encore à la moitié des personnes qui ne sont pas traitées. Donc, c'est un marché assez fixe. Là-dessus arrivent de nombreuses molécules, ce qui entraîne une compétition assez basse de gamme que l'on n'avait pas encore connue jusqu'à maintenant. Voilà pour le côté un peu négatif, qui peut nous laisser imaginer que des experts, parce qu'ils ont travaillé sur la phase II ou la phase III qui a permis d'avoir l'AMM, puis sans vraiment dériver, puissent être plus interpellés par telle molécule que par telle autre, et puissent être conduits à plus la défendre au sein du groupe d'experts. J'en ai pleinement conscience. À l'inverse, il faut quand même être conscient que ce n'est pas les experts, ni les agences d'état comme l'ANAES qui font les molécules, mais les compagnies pharmaceutiques et il faut bien que l'on travaille avec elles. Et si on est expert, c'est aussi que l'on a participé à la mise en place des essais qui ont prouvé l'efficacité de telle ou telle famille de molécules. On est dans un système à deux versants, et je crois qu'il est de la responsabilité du président du groupe d'experts

d'arriver à une forme de consensus qui permet de minimiser le risque de dérives. On doit aussi la plus grande clarté, et vous aurez peut-être remarqué qu'à la fin du rapport, on a tous et toutes noté nos liens d'intérêt avec les compagnies pharmaceutiques. Par exemple, moi, j'ai des liens d'intérêt, ce n'est pas que j'ai des actions dans l'industrie pharmaceutique, mais je peux très bien avoir participé en tant qu'expert à la mise en place d'un essai de telle ou telle molécule, j'ai pu animer un débat lors de la mise en place d'une nouvelle molécule. Le principal est qu'on le dise et que cela se sache, ce qui n'empêche pas d'avoir un regard critique, et je crois que nous l'avons, sur l'aspect beaucoup plus commercial depuis 5 ou 6 ans. C'est pour cela qu'il faut faire extrêmement attention et ne pas céder à l'idée que les nouvelles molécules font forcément mieux ou que le once-a-day - une fois par jour - est forcément profitable pour la personne. Cela peut l'être à certains aspects, mais parfois au prix de bricolage des molécules qui n'ont plus la demi-vie nécessaire pour être prise une seule fois par jour, et qui sont poussées par les laboratoires pour ressembler à d'autres molécules. Donc on a pris parti là-dessus. Faire attention à ce que la simplification extrême n'entraîne pas un défaut de l'efficacité thérapeutique. Par ailleurs, ce livre n'est pas du tout financé par l'industrie pharmaceutique. Cependant, lorsqu'on dit que Flammarion édite ce livre, oui, mais il est ensuite racheté par les industriels qui, après, le distribuent dans différents services, mais cela reste en toute autonomie quant à la rédaction en elle-même. Vous avez raison d'insister là-dessus, car c'est un point qui est important, difficile et qui me touche beaucoup. J'essaye d'y faire très attention et cela peut parfois être difficile au sein du groupe.

Fabrice Pilorgé : Les exemplaires que l'on a distribués dans la salle, comme la plupart de ceux que l'on distribue, c'est l'industrie qui nous les donne et très souvent dans la quantité que l'on demande. Ceci montre que c'est pour eux un vrai outil de relation, si ce n'est de marketing.

Jean-François Delfraissy : La diffusion du rapport, je ne sais pas bien pour cette année, mais c'est entre 8 000 et 10 000 exemplaires. C'est beaucoup, compte tenu du nombre de personnes infectées par le VIH en France et du nombre de médecins et d'équipes qui sont impliqués qui n'est pas si considérable que ça. Je vais répondre à votre quatrième question concernant l'ADN pro-viral. On le cite dans le rapport, mais on a beaucoup hésité à en parler plus, notamment car on savait que de nombreux papiers allaient sortir sur la valeur prédictive de

l'ADN pro-viral. D'ailleurs, une des virologues du groupe, Hélène Rouziou, travaille beaucoup sur cet ADN pro-viral, et l'on a pu travailler ensemble sur différents types de cohortes pour montrer la valeur prédictive et montrer cette hétérogénéité chez les personnes vivant avec le VIH à charge virale indétectable. Néanmoins, bien qu'étant à titre personnel très impliqués sur cette question, il nous a semblé que les données que nous avons n'étaient pas suffisamment étayées pour qu'on prenne position dès cette année sur quelque chose d'aussi important que ça en termes de suivi des personnes ou de mise en place au sein des laboratoires. Ce n'est pas un oubli, et on le cite comme un facteur d'hétérogénéité des personnes à charge virale indétectable, mais les données ne nous ont pas paru suffisamment publiées pour pouvoir prendre une décision de ce type.

Un intervenant dans la salle : Je voudrais faire une suggestion pour les prochains rapports. Il faudrait que l'on essaye de progresser. Là, on est très séquentiel, très technique, très patchwork. Je voudrais bien que l'on ait une réflexion qui commence à se faire sur la prise en charge au long cours. Cela fait bientôt huit ans que les stratégies sont en place, on espère 15 ans ou 20 ans. Donc vivre avec ces traitements pendant 15 ou 20 ans, cela pose des problèmes. Pourrait-on réfléchir sur la qualité de vie concrète pour les gens, sur 10, 15 ou 20 ans, avec l'ensemble des enjeux autour des traitements, l'observance, la prévention, bref tout ce qui fait notre vie quotidienne ? Je crois que ce serait un chapitre à ouvrir sur la qualité de vie dans le cadre des maladies chroniques, ou au long cours. D'ailleurs, l'expérience d'autres pathologies pourrait nous aider, mais il me semble qu'un jour, il faudra que l'on y passe.

Jean-François Delfraissy : On ne l'a pas fait cette année dans ce rapport qui est plus médical et plus technique, mais il me semble que l'on avait largement abordé ces problèmes dans le rapport 2002, où il y avait des chapitres sur certaines situations particulières (femmes, migrantEs, usagerEs de drogue, détenuEs) et où il y avait des choses aussi sur la sexualité, la prévention, dont la prévention pour les personnes vivant avec le VIH que vous êtes et que nous suivons. Il y a eu tout un chapitre sur les sources de contamination pour les personnes séropositives. Je suis d'accord, il est évident que si l'on aborde la maladie chronique le problème n'est plus vraiment celui d'une molécule qui fait -0.1 log à M6 (6ème mois) ou à M12 ; à mes yeux, c'est complètement dépassé. On est obligé de faire ce chapitre sur comment débiter un traitement, mais une fois

encore, les enjeux sont le long cours, le suivi d'une personne qui est déjà sous traitement, mais aussi 55 % des personnes qui sont revenues dans la vie active, voilà une interpellation vraie pour une maladie chronique. Le succès n'est pas seulement d'amener la personne à moins de 50 copies, et bonjour monsieur, au revoir madame, et de ne pas s'occuper du reste. Au contraire, c'est ce reste qui est important.

Khadidja Chemlal : Il y a actuellement un groupe de travail qui se met en place à la DHOS, et il y a eu un colloque sur «qualité de vie et maladies chroniques», dans lequel il y avait toutes les maladies chroniques, notamment les maladies rhumatismales (les lupus, les polyarthrites rhumatoïdes). J'y ai vu un membre associatif du VIH. Je pense que vous avez raison, c'est pris en compte et ça va être pris en compte, à nous de nous brancher dessus. Il ne sert à rien de refaire ce qui a été fait ailleurs cinquante fois.

Jean-François Delfraissy : Il faut évidemment le prendre en compte. J'aurais dû citer le chapitre immunothérapie, qui n'existe pas dans le rapport anglo-saxon. Comment accompagner de nouvelles démarches, même si on est au balbutiement de ce type de thérapeutiques. Mais il faut tout de même faire attention, on ne peut pas non plus tout baser en disant «on part sur une maladie chronique» et l'on ne tiendra pas comme ça pendant 15 ou 20 ans avec les antirétroviraux, compte tenu de ce qui se passe avec les effets secondaires. Je suis d'accord avec vous et la majorité des docteurs en ont conscience. À l'inverse, il y a des aspects très techniques. On a évoqué les anti-CCR-5, mais on attend aussi des inhibiteurs d'intégrase. Il y a une série de molécules à 3, 4, 5 ans qui vont poser d'autres problèmes qui ne seront pas forcément ceux d'une maladie chronique, et il convient donc de conserver ces deux aspects.

Un intervenant de la salle : Oui, c'est encore sur cette question de la maladie chronique. Aujourd'hui, le sida on est obligé de le gérer au long cours, mais je ne sais pas si l'on peut parler de maladie chronique, compte tenu de la mortalité, par exemple. Je pense qu'il y a la question de la qualité de vie, mais aussi quelle stratégie on adopte, avec quel historique et quel passé. Et là, on est confronté à des situations très différentes. Moi, par exemple, j'ai été traité dès que j'ai été contaminé, il y a des gens qui ont été traités très tard, et c'est aussi cela qu'il faudrait aborder dans ce rapport. C'est-à-dire, pour le moment, il y a «quand initier un traitement», mais tout ce différentiel de prise en charge n'est pas

assez évoqué, et à mon avis ne relève pas de la maladie chronique parce que l'on ne sait pas vraiment ce qui va se passer par la suite, en termes de stratégies possibles, mais aussi en termes d'effets secondaires ou de cumulation de toxicité.

Jean-François Delfraissy : Je suis d'accord, j'ai suivi sur le mot «maladie chronique», mais ce terme doit être pris avec une grande précaution. On est dans une stratégie au long cours avec des traitements antirétroviraux qui bloquent la réplication, sans éradiquer le virus. Sur votre remarque du passé, et donc du caractère très individuel de la prise en charge et la nécessité de prendre en compte le passé thérapeutique de la prise en charge passée, c'est pour cela que, cette année, on a beaucoup insisté sur le fait que, derrière une charge virale indétectable, il y avait quantité de situations différentes et qu'il fallait s'en rendre compte. Tout à l'heure, quelqu'un disait que le passé se retrouve dans les dossiers médicaux. Je n'en suis pas sûr parce que maintenant les dossiers sont volumineux - et tant mieux, cela montre que les personnes sont suivies depuis longtemps - mais il y a des oublis : une personne qui est là depuis cinq ans avec une charge virale à moins de 50 copies et des CD4 à 520, les jeunes équipes médicales qui arrivent et qui n'ont pas connu cette personne, il y a 10 ou 15 ans, c'est parfois même un deuxième dossier, et l'on a tendance à oublier que cette personne part d'une histoire très très ancienne. Donc, premièrement, le bilan de succès, voir comment elle est arrivée à ce succès, et deuxièmement, la visite avec un senior qui peut avoir la mémoire de tout ça.

Nicolas Auzeil : Bien. Merci, nous allons passer à l'intervention du docteur Marc-Antoine Valentin, sur l'échec thérapeutique

L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE PAR MARC-ANTOINE VALENTIN

Bonsoir à touTEs, j'ai en charge de vous parler, ce soir, de l'échec thérapeutique, qui est une question difficile, très hétérogène, que je vais essayer de vous décliner.

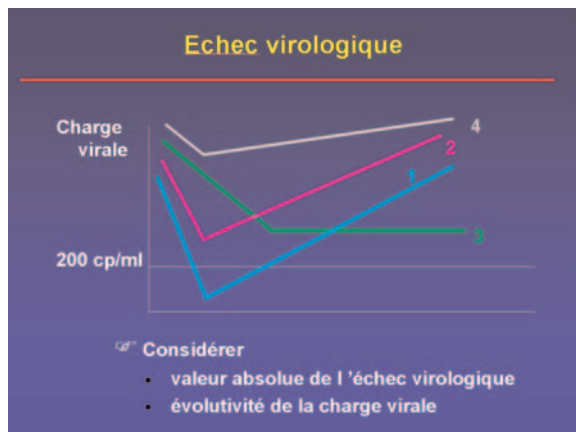
6.1 Définir et analyser l'échec virologique

6.1.1 Différents échecs thérapeutiques

D'abord sur l'échec thérapeutique, il faut revenir sur la définition, ou plutôt les définitions :
- l'échec clinique dont les manifestations sont cliniques, comme l'apparition d'infections opportunistes ;

- l'échec immunologique qui est défini par le fait d'avoir des CD4 bas avec une charge virale contrôlée, et qui est finalement une situation assez peu rencontrée, et qui quand elle est rencontrée, nous inquiète assez peu, compte tenu du bon contrôle de l'infection à VIH ;
- l'échec virologique qui est sous-jacent à l'échec clinique et qui est, dans ce que l'on rencontre aujourd'hui, la vraie problématique de la prise en charge de l'échec thérapeutique.

6.1.2 L'échec virologique



Il y a plusieurs échecs virologiques. Il y a des échecs virologiques d'intensité très variable et cela sous traitement antirétroviral. Les personnes ne répondant plus au traitement (comme dans les catégories 2 et 4) auront donc un rebond de la charge virale. Cet échec virologique va conditionner la suite des événements. Ce qui compte également dans l'échec virologique, c'est l'évolutivité de la charge virale, savoir si on a eu, à un moment, un bon contrôle de l'infection à VIH et, ensuite, un rebond de la charge virale. Ce qui conditionne et définit également cet échec virologique, c'est de savoir quelles ont été les thérapeutiques avant cet échec virologique, s'il y a eu de nombreuses lignes thérapeutiques, ou si on est là après une ou deux lignes thérapeutiques. On ne se situe alors pas du tout dans la même situation. Dans le cas d'un échec précoce, on aura une analyse très différente de celle d'un échec plutôt tardif dans la prise en charge de la personne.

Cet échec virologique peut être lié à :

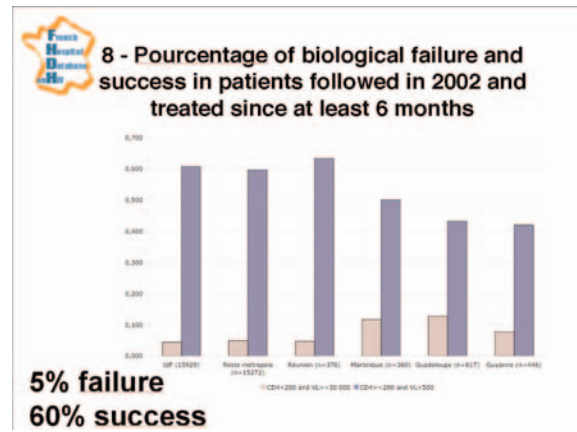
- un traitement mal adapté à la personne ;
- une mauvaise observance par la personne ;
- des interactions médicamenteuses.

Tous ces événements vont aboutir à une faible concentration plasmatique des molécules dans le sang, donc un mauvais contrôle de la réplication virale. Le virus va répliquer tranquillement, " goûter " aux molécules, être amené à un développement de mutations qui vont conférer

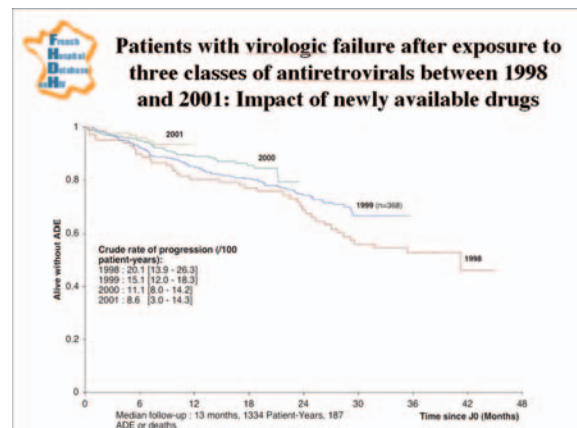
des résistances au traitement que l'on utilise, ce qui se manifeste par une remontée de la charge virale, et, par cascade d'événements, cela aboutit à une baisse des CD4, avec risque d'infections opportunistes et de complications liées au VIH

6.1.3 Epidémiologie

Quelques chiffres sur ces échecs thérapeutiques, là aussi toujours sur la base du DMI2 de Dominique Costagliola.



Chez des personnes qui ont moins de six mois d'ancienneté de traitements, vous observez 5 % d'échec précoce et 60 % de succès. Donc l'échec précoce est présent, et sera plutôt lié à une mauvaise observance des traitements. Et comme vous le disait Jean-François Delfrayssy, on constate une proportion d'échec précoce plutôt stable en métropole, mais qui augmente dans les DOM.



Là aussi, c'est une courbe qui montre les impacts des nouvelles thérapeutiques, entre 1998 et 2001, sur les échecs thérapeutiques. Sur cette courbe, vous avez le pourcentage d'événements liés au sida et les décès. Et vous observez qu'en 2001, on traitait mieux les personnes, que les résultats sont plus faibles, donc meilleurs qu'en 1998. Donc entre ces différentes années, il y a un impact des nouvelles thérapeutiques. Il y a aussi probablement un impact des pratiques. En 2001 on sait mieux utiliser ce que l'on a comme

molécules antirétrovirales pour traiter l'échec qu'en 1998. Donc il y a une amélioration des pratiques.

**ADE or deaths and years in Cox Model
Multivariate with 4 new drugs**

	RR	ADE or death [IC 95%]	P (Wald)
Years			
1998	1		0.26
1999	0.7	[0.4 1.0]	
2000	0.7	[0.5 1.2]	
2001	0.8	[0.3 1.6]	
New drugs during follow up : Amprenavir, lopinavir			<10⁻⁴
No lopi, no amp	1		
Amp (no lopi)	0.5	[0.3 0.8]	
Lopi (no amp)	0.3	[0.2 0.4]	
Amp+lopi	0.2	[0.1 0.3]	
New drugs during follow up : Abacavir, tenofovir			0.007
No teno, no aba	1		
Aba (no teno)	0.7	[0.5 1.0]	
Teno	0.2	[0.1 0.7]	

Model adjusted for age (p=0.16), baseline CD4 (p<10⁻⁴) and viral load (p=0.003), Aids status (p=0.17), transmission group (p=0.006) number of previous ARV (p=0.02).

Là, c'est une dernière diapositive épidémiologique montrant l'impact des nouvelles molécules, en particulier du lopinavir et de l'amprenavir, sur cet échec thérapeutique. On a amélioré la prise en charge avec l'arrivée du lopinavir et de l'amprenavir, et en dessous avec l'arrivée des nouvelles drogues comme l'abacavir et le ténofovir.

6.1.4 Analyser l'échec virologique

Quand on est dans une situation d'échec thérapeutique, il vaut pouvoir l'analyser. On analyse cet échec virologique par :

- le rebond, une réplication virale persistante ; et si on réplique de manière persistante sur une longue durée, on va accumuler un certain nombre de mutations qui vont conférer des résistances aux molécules qu'on utilise ;
- l'absence de suppression ; là, il s'agit surtout des échec précoces, c'est-à-dire que si l'on n'a pas une suppression dans l'évolution de cette charge virale, en premier lieu il faudra se poser la question d'une bonne observance du traitement ;
- l'antériorité de la thérapeutique antirétrovirale ; plus il y a de lignes thérapeutiques, plus on est dans un risque de lourd échec ;
- le profil des personnes traitées ;
- le pic de charge virale et le nadir de CD4, c'est ce que l'on vous disait tout à l'heure plus on a eu des CD4 bas à un moment donné, plus on risque de retomber à ce taux de CD4 bas, et de développer à nouveau des infections opportunistes ;
- les tests de résistance actuels et antérieurs ; il s'agit de comparer l'évolution de ces tests, en particulier du génotype ;
- les mesures de concentration plasmatique au moment de l'échec. Il est vrai qu'en particulier dans les hôpitaux parisiens, on vit dans un luxe qui est supérieur à ce que l'on peut observer dans les hôpitaux en général. En allant juste à l'extérieur

de Paris, on peut s'apercevoir qu'il y a une grande hétérogénéité de moyens, par exemple concernant les dosages plasmatiques.

6.1.5 Identifier la/les cause(s) de l'échec virologique

Après avoir essayé d'analyser l'échec, il faut essayer d'identifier les causes de l'échec virologique :

- En particulier, une réduction de l'observance, qui peut-être liée à des horaires non adaptés, le nombre de gélules, ou une mauvaise compréhension du traitement. Et cela arrive de plus en plus avec le problème des migrants.
- Il faut rechercher également les interactions médicamenteuses qui sont possibles. Ces derniers mois, il y a eu des problèmes d'interaction avec des associations de trois analogues nucléosidiques, en particulier de ddl, abacavir, ténofovir ou 3TC.
- Et là aussi, la mesure des concentrations plasmatiques est importante.
- Il faut également, et cela est extrêmement important, évaluer l'histoire thérapeutique antérieure, c'est-à-dire le nombre de lignes thérapeutiques et molécules reçues, mais aussi le temps depuis lequel la charge virale est détectable. Là, c'est quelque chose qui n'est pas toujours très facile à analyser et à évaluer, mais il est clair que, parfois, il arrive qu'en consultation, on laisse une personne répliquer tranquillement. Elle a une charge virale qu'on estime très élevée, 3 000 ou 4 000 copies, elle redescend à 1 000, puis elle remonte à 3 000, et on laisse les choses ainsi. Et l'on risque de se retrouver, quand la charge virale remonte, avec une situation virologique extrêmement difficile à gérer. Il n'est pas rare, dans ce staff - réunion médicale hospitalière - à la Pitié, de voir des personnes qui n'ont pas beaucoup de lignes thérapeutiques, mais qui ont accumulé beaucoup de mutations, qui les font ensuite arriver dans des situations presque de multi-échec. C'est quelque chose dont il faut avoir conscience, mais qui n'est pas toujours très facile à gérer.
- Enfin pour analyser les causes d'un échec thérapeutique, il y a aussi les tests de résistance.

6.2 Quelles molécules prescrire ?

Alors on s'appuie pour le choix des molécules sur les tests de résistance.

6.2.1 Résistance aux analogues nucléosidiques

La particularité avec les analogues nucléosidiques, c'est d'avoir des mutations croisées. Il y a des mutations croisées entre zidovudine et d4T. Il y a aussi des mutations, comme les insertions sur le codon 69 ou la mutation 151, qui vont

complètement bloquer cette famille thérapeutique et des molécules que l'on va utiliser, compte tenu de leur profil, uniquement en dernier recours ; c'est le cas de l'abacavir ou du ténofovir ces derniers temps.

6.2.2 Résistance aux inhibiteurs non-nucléosidiques

A propos des résistances aux NNRTI, vous le savez ces résistances sont extrêmement fortes, elles s'acquièrent extrêmement facilement et elles sont croisées entre ces molécules. La moindre réplication virale avec un non nucléosidique, avec Sustiva ou efavirenz, entraîne un blocage complet de l'action de ces molécules que l'on est obligé d'abandonner. Donc, c'est quelque chose qu'il faut savoir et qui pose problème ensuite, quand on est dans le multi-échec. Les nouvelles molécules qu'on attend dans cette famille-là sont celles qui pourront donner des résultats sur des souches déjà mutées à l'efavirenz ou à la névirapine.

6.2.3 Résistance aux inhibiteurs de protéase

La résistance aux inhibiteurs de protéase est plus longue à se constituer, mais quand elle se constitue, dans bien des cas, on se retrouve avec peu de molécules que l'on peut utiliser, car là aussi, il y a des résistances entre les différentes molécules et c'est un problème également dans la gestion de l'échec thérapeutique. Et si on laisse une personne répliquer sous inhibiteurs de protéase, il y a une accumulation de mutations qui se fait tranquillement et qui va procurer une résistance aux inhibiteurs de protéase.

Là, vous pouvez voir le dernier algorithme de 2004, et bien là aussi, il y a un certain nombre de mutations qui croisent sur différentes molécules. Et dans la majorité des situations, on se retrouve à choisir entre ritonavir/amprenavir ou lopinavir, voire tipranavir maintenant puisqu'il y a plusieurs protocoles et avec les ATU nominatives, on peut avoir du tipranavir.

6.3 Gestion de l'échappement thérapeutique

Pour la gestion de l'échappement thérapeutique, cela dépend vraiment de l'avancée de l'échappement thérapeutique. Arbitrairement, on peut dégager trois types de situations, et cela notamment à partir de la charge virale :

6.3.1 Situation d'une réplication relativement modérée

A ce type de situation correspond une charge virale comprise entre 5 000 et 30 000 copies, avec peu de traitements antirétroviraux, peu de lignes thérapeutiques antérieures, avec, on le suppose, une résistance limitée aux

thérapeutiques antirétrovirales. La priorité dans ces situations-là, c'est d'améliorer l'observance, de manière générale vous le savez, c'est chaque fois la meilleure garantie contre l'émergence de résistance. Il faudra bien sûr expliquer les conséquences de la mutation sur l'addition des molécules, et la lourdeur des thérapeutiques que l'on risque de devoir imposer à la personne en échappement. Sur l'intervention, il est clair que si on a une personne qui réplique avec un traitement par non nucléosidique, il faudra modifier ce traitement. Si la personne est sous inhibiteurs de protéase, il faudra choisir, au moyen d'un test génotypique un inhibiteur de protéase qui est peut-être plus performant, mais aussi faire des dosages et, éventuellement, il s'agira de modifier la thérapeutique de l'inhibiteur de protéase. Et aujourd'hui, il nous arrive, peut-être pas de manière importante, d'augmenter la posologie du lopinavir, du fosamprenavir (la pro-drogue de l'amprenavir). Maintenant, compte tenu du nombre de gélules que l'on peut utiliser, cela nous permet d'avoir un volant posologique meilleur que lorsqu'on utilisait l'amprenavir auparavant.

La question qui peut se poser, c'est pour les personnes qui ont une charge virale faible, mais à 5 000 copies, et la question que l'on se pose en général est : faut-il modifier le traitement ? La modification du traitement peut s'envisager quand les personnes ont des analogues non nucléosidiques. Ensuite, c'est un peu une question de pratiques. Si la personne a trois non nucléosidiques - par exemple, il est sous Trizivir - et qu'elle réplique à 3 000 copies, peut-être qu'on peut laisser les choses courir comme ça, gagner du temps, et le jour où il faudra changer de traitement, on fera peut-être un régime thérapeutique plutôt axé sur les inhibiteurs de protéase. Voilà comment on peut 'manager' les choses, par exemple.

6.3.2 Situation un peu plus extrême

Avec une charge virale supérieure à 30 000 copies, il faudra tenir compte du niveau de lymphocytes CD4 et également de leur pente (est-ce qu'ils baissent, ou sont-ils stables ?). Si la personne a reçu plus de trois lignes de traitements antirétroviraux, c'est un élément dont il faudra tenir compte aussi, de même que de la présence de plusieurs mutations conférant des résistances. Là aussi, il faudra améliorer l'observance, expliquer les conséquences. L'objectif du traitement, si on le modifie, c'est d'essayer d'avoir une charge virale la plus faible possible, voire indétectable ; c'était d'ailleurs déjà le cas dans la situation précédente. Si on modifie, c'est là qu'il faut essayer d'être le plus exigeant possible sur le régime thérapeutique.

Le changement est impératif et il se fera autour des molécules que je vous ai citées là : ténofovir+abacavir, 3TC, ritonavir+lopinavir, ritonavir+amprenavir, combinaison d'inhibiteurs de protéase. Compte tenu du faible nombre de gélules, on utilise beaucoup des combinaisons d'inhibiteurs de protéase, pour attaquer le plus fort possible le virus. Et plus ou moins T20 (molécule anti-fusion).

6.3.3 Situation de grands échecs thérapeutiques

On se situe dans des charges virales supérieures à 50 000 copies. Là aussi, il faudra tenir compte des lymphocytes CD4, du nombre de thérapeutiques antérieures (supérieure à 5 lignes ?).

Là, l'objectif et la priorité ne seront pas tout à fait les mêmes, on aura peut-être un objectif plus modeste, mais qu'il faudra respecter, il faudra essayer de maintenir les personnes au-delà d'une certaine limite de CD4, pour prévenir des infections opportunistes. Il faudra certes avoir comme objectif une réduction de la charge virale, mais peut-être moins importante. En tout cas, il faudra essayer d'être le plus efficace possible. Sur l'intervention thérapeutique, c'est peut-être un peu contradictoire avec ce que je vous ai dit. Là aussi, si la personne a moins de 100 CD4 ou si les CD4 baissent de manière rapide, il faut intervenir immédiatement. Si les CD4 sont stables au-dessus de 200, si l'on estime, d'après les génotypes, que la personne peut difficilement obtenir plus de mutations (et en particulier si on n'a plus beaucoup de cartouches), on peut définir avec la personne un régime thérapeutique qui lui soit profitable, différer le changement thérapeutique, et attendre que les CD4 commencent un petit peu à se tasser pour intervenir, c'est-à-dire que là, on est dans deux objectifs un peu contradictoires : on lutte contre le temps et on lutte contre le virus. C'est quelque chose qui est parfois peu évident à concilier, mais c'est un peu ça la philosophie. En tout cas, on reste avec un régime thérapeutique autour de ténofovir/abacavir, 3TC, ritonavir/ lopinavir, ritonavir/ amprenavir, tipranavir, combinaison d'inhibiteurs de protéase et T20. Il est clair qu'il y a plus ou moins d'inhibiteurs non nucléosidiques si la personne n'en a jamais eus, parce que vous pouvez avoir dans cette situation des personnes complètement mutées avec les inhibiteurs de protéase, pas de mutation dues aux analogues non nucléosidiques, car elles n'en ont jamais eus, et donc l'analogue non nucléosidique prend alors tout son intérêt dans cette association thérapeutique. Mais il est clair aujourd'hui que la règle d'associer au moins deux nouvelles molécules à un nouveau régime thérapeutique est

tout à fait probante, dans ce type d'association. Aujourd'hui, on a un nombre de personnes non négligeable à qui l'on propose T20/Tipranavir quand elles sont dans des situations difficiles sur le plan immuno-virologique. Je ne dis pas que tout marche, mais il y en a qui répondent à ces nouvelles thérapeutiques parce qu'on associe une nouvelle classe thérapeutique, avec une molécule sur laquelle il reste encore des possibilités d'après le génotype. Il faut avoir en tête de toujours essayer d'associer plusieurs molécules nouvelles ensemble.

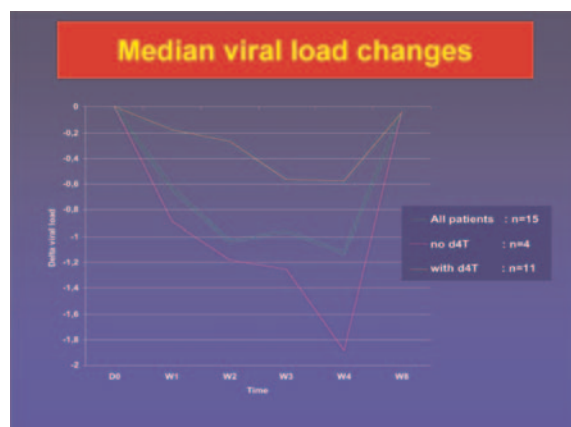
6.4 Les molécules à venir

Je vous fais juste un petit récapitulatif des molécules à venir, en cours dans le service et sur lesquelles il y a aujourd'hui des protocoles. Certains de ces protocoles sont finis. Il s'agit de vous montrer les molécules aujourd'hui en cours d'évaluation.

6.4.1 FLT / alovudine

Le FLT, qui est l'alovudine, est un analogue nucléosidique qui a la particularité de bien marcher sur les souches qui ont des résistances, en particulier des TAMs (thymidine analogue mutations), c'est à dire les mutations à l'AZT et au d4T.

Les personnes incluses dans le protocole sont toutes suivies dans le service et ont toutes la mutation 41, la 67, la 210, la 215 et la 219.



Sur ce graphique vous voyez la courbe en rose : ce sont les personnes sur quatre semaines de traitement qui ont une bonne réduction de la charge virale, malgré leurs mutations. Ce sont des molécules comme cela que l'on recherche. Il y a une interaction d'ailleurs, puisque les personnes qui ont le mieux marché sont celles qui étaient sous alovudine sans d4T. Il y a des interactions avec les analogues de la thymidine et en particulier le d4T. Donc c'est une molécule intéressante dont l'essai s'est terminé dans le service. Il s'agissait d'une posologie de 7,5 mg, et à présent, il y a un essai qui évalue des posologies

plus faibles, parce que le problème de cette molécule est sa toxicité, en particulier sa toxicité hépatique.

6.4.2 Reverset

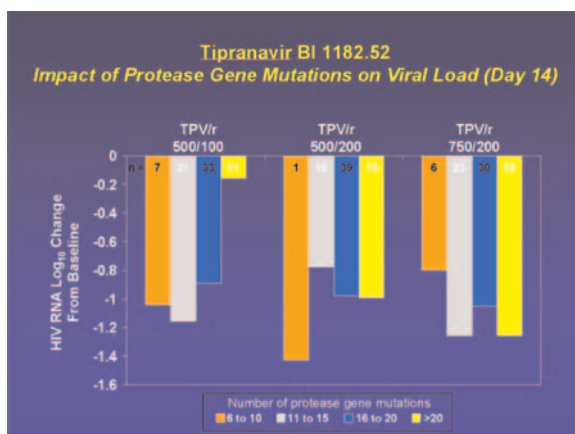
Reverset est un inhibiteur nucléosidique, avec comme efficacité thérapeutique -1,5 log sur les différentes posologies. Dans le service, il y a un essai qui évalue cette molécule sur une plus longue durée ; on ajoute le Reverset au régime habituel des personnes pendant 15 jours et après on optimise le traitement, et on leur propose des régimes thérapeutiques avec du T20 ou différentes associations thérapeutiques. Tous ces essais-là, je ne peux pas vous en donner les résultats, je ne les ai pas ; c'est juste pour vous montrer les choses qui se font.

6.4.3 TMC 125

Le TMC 125 est une molécule qui, là aussi, est intéressante. C'est un non nucléosidique qui est censé avoir une action sur les souches mutées. Et il y a une diminution de 0,9 log à 1 log chez des personnes qui ont des mutations aux analogues non nucléosidiques.

6.4.4 Tipranavir

Le tipranavir est une molécule aujourd'hui en essai et qui paraît être intéressante dans l'échec thérapeutique. L'évaluation a porté sur des personnes qui avaient des résistances aux inhibiteurs de protéase déjà utilisés auparavant et, en particulier, nelfinavir, indinavir, saquinavir, amprenavir et ritonavir. Il y a eu une réduction de 1,2 log dans cette population particulièrement mutée. Aujourd'hui, il y a plusieurs essais en cours sur le tipranavir dans le service : des essais qui comparent le tipranavir aux inhibiteurs de protéase (au lopinavir, à l'indinavir, au saquinavir etc.). Ces personnes, une fois qu'elles terminent l'essai, ou si elles ne répondent pas au traitement quand elles sont dans le bras contrôle, sont basculées dans une autre étude, on peut leur associer du T20 ou des molécules qui sont aujourd'hui disponibles.



Là, vous voyez l'efficacité du tipranavir chez les personnes qui ont un certain nombre de mutations. En jaune, ce sont les personnes qui ont plus de 20 mutations, à 500 mg de Tipranavir, plus 200 mg de ritonavir. Il y a une bonne efficacité de cette molécule, ce sont les posologies que l'on utilise dans les différents essais.

6.4.5 T20

Enfin il y a le T20 dont le protocole Toro-1 montre une diminution de 1,70 log dans le cas du T20 plus un traitement optimisé.

Voilà pour étayer les associations que l'on fait aujourd'hui chez les personnes multi-traitées.

6.5 Conclusion

On estime, dans le service, que l'échec thérapeutique n'est pas une situation inéluctable, qu'il s'agit d'une situation extrêmement hétérogène et complexe. Il nous paraît évident que la situation d'échec, et en particulier de multi-échec thérapeutique, doit être prévenue par une observance optimale des traitements antirétroviraux. Il y a une sorte de principe qui dit que le traitement antirétroviral, c'est la loi du "tout ou rien", je crois que, parfois, il faut savoir ne pas prescrire ou ne pas le prendre, plutôt que mal le prendre et se retrouver après dans des situations difficiles. Il est évident que l'analyse de la complexité de cette situation requiert différentes compétences, et à ce niveau nous avons pas mal de chance à la Pitié, on a des virologues, un pharmacologue qui vient de Bichat, des cliniciens. Tout le monde se réunit le vendredi matin, les personnes suivies sont passées dans un espèce de staff, c'est une réunion qui peut durer une heure et demi ou deux heures et pendant laquelle chaque situation est analysée et l'on propose à la sortie une thérapeutique antirétrovirale. Malgré tout, il faut bien se rendre compte, avec humilité, que souvent ça tourne autour des mêmes associations : T20, tipranavir, ritonavir/lopinavir, ritonavir/amprenavir, abacavir. Mais bon, on a dans un certain nombre de situations des surprises, et des succès, mais aussi, bien souvent, malheureusement des échecs thérapeutiques qu'il faut gérer au quotidien.

QUESTIONS DE LA SALLE SUR LA DERNIÈRE INTERVENTION

Fabrice Pilorgé : Il y a une question que je voudrais vous poser : dans toute votre analyse, la question de l'observance est très importante, et à côté de cette question-là, vous essayez d'optimiser les traitements pour qu'ils soient plus efficaces. Mais qu'avez-vous mis en place pour améliorer l'observance, en dehors de répéter aux

gens qu'il faut être observant, car bien souvent les problèmes d'observance dépassent la question de manque de volonté ?

Marc-Antoine Valentin : Dans le service, il y a une consultation d'observance qui est ouverte et qui est gérée par les infirmières, et il y a des groupes de paroles qui sont, là aussi, gérés par des infirmières, pour essayer d'améliorer ce que l'on peut améliorer de ce côté-là. Il y a également tout un tissu de psychologues que peuvent voir les personnes en consultation, comme dans n'importe quel service. Mais parfois, il n'est pas simple de faire prendre conscience aux personnes qu'il faut peut-être en discuter, même dans les groupes d'observance des infirmières, ouverts aux personnes consultantes qui n'y vont pas forcément même si elles savent que cela existe. Il y a des structures qui sont mises en place. Après, les personnes y vont ou pas, mais je pense qu'il faut une certaine disponibilité, si on sent un problème d'observance chez une personne, plutôt que de la revoir dans 3 ou 6 mois, il vaut peut-être mieux la voir tous les mois, et rediscuter des problèmes, pour ensuite essayer d'avancer sur le problème. Mais il existe en tout cas des structures au travers des infirmières et des psychologues.

Un intervenant dans la salle : J'ai deux remarques. La première : vous n'avez pas tellement parlé des interruptions thérapeutiques en cas d'échec. Ce que dit le rapport Delfraissy, c'est qu'évidemment cela soulage, mais qu'il vaut mieux continuer à prendre le traitement, même s'il est inefficace.

La deuxième chose, c'est l'utilisation de 3TC. Vous l'avez citée à chaque fois ; ça, c'est un bon coup de marketing de la firme. Ce que dit le rapport Delfraissy, c'est qu'il y a une certaine étude, dite COLATE, qui ne montre pas de bénéfice virologique à maintenir 3TC en présence de la mutation 134 et que, deuxièmement, l'intérêt de la maintenir pour réduire la fitness et contrebalancer favorablement les autres mutations reste à démontrer, et enfin, qu'aucun résultat d'études ne permet aujourd'hui de conclure avec certitude l'intérêt de maintenir ou non cette molécule en présence de cette mutation. Donc là, on a un exemple typique d'un message marketing qui dure depuis des années, qui ne repose sur aucune donnée démontrée, et qui, comme la 3TC n'est pas toxique, ou plutôt, est assez bien supportée, alors on dit toujours «cela ne mange pas de pain», cependant cela mange des sous de la sécurité sociale.

Marc-Antoine Valentin : Je suis d'accord, mais moi, on me demande de donner mon avis un peu pratique, et c'est vrai que dans les staffs du

vendredi matin, on a plutôt tendance à garder le 3TC ; mais bon, on est peut-être complètement bouffé par le marketing, c'est possible. C'est vrai que ce message fitness, on ne sait pas très bien, donc on préfère le garder ; effectivement, ce n'est pas toxique, et voilà. D'autre part, souvent dans ces staffs, on se fixe sur la résistance et l'on oublie parfois que la personne peut avoir une réplique B, et le fait d'arrêter le 3TC peut poser des problèmes. J'ai vu des personnes chez qui on avait arrêté le 3TC et chez qui on avait oublié qu'elles avaient un virus B répliquant. Cela reste évidemment un petit argument par rapport au reste, et je dirais que, peut-être par mauvaise habitude, on a plutôt tendance à garder le 3TC. Quant à l'interruption de traitement, il s'agit d'un sujet polémique. L'interruption de traitement tel que cela a été fait avec GIGHAART - c'est-à-dire, on décide de faire un traitement antirétroviral et l'on décide, peut-être pour être plus efficace, d'arrêter le traitement pendant deux mois et puis reprendre sur le même modèle - cela, on le fait assez peu. Il y a toute une polémique entre certains essais et GIGHAART. S'il y a d'autres essais type GIGHAART qui se font, ce sera une problématique qui sera posée de nouveau. Maintenant, chez des personnes en échec thérapeutique complet, chez qui, de toutes façons, il n'y a rien à faire, et pour qui il n'y a plus d'autres molécules, moi je suis intimement persuadé qu'il faut continuer le traitement. Les quelques personnes chez qui le traitement a été arrêté, cela a été une vraie catastrophe, et là on voit bien qu'il y a quelque chose du ressort du fitness. Quand on prend des traitements, on a affaire à des virus qui sont moins délétères et qui préservent les personnes des infections opportunistes. Quand on arrête les traitements au bout de trois ou quatre mois, les personnes se retrouvent avec des virus et elles font des trucs terribles.

Un intervenant dans la salle : Je tiens une permanence téléphonique à Action Traitements. Il nous arrive régulièrement d'avoir des personnes en échappement sur la ligne, et la chose que je leur pose c'est : «avez-vous une alimentation suffisamment équilibrée ?» J'ai lu dans le dernier Têtu+ que le Docteur Gelas, nutritionniste à Lyon, insiste sur le fait d'une nutrition vraiment appropriée aux personnes séropositives, pour améliorer l'absorption des médicaments, la biodisponibilité. Or, sur la ligne, je constate que très souvent les personnes en échappement ne se nourrissent pas bien, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas cet apport suffisant en graisse et en protéine, et particulièrement concernant le petit-déjeuner, car vous savez que la plupart des trithérapies doivent se prendre pendant ou après un repas suffisamment conséquent, et un petit-déjeuner

avec un café, une biscotte et de la confiture, c'est absolument désastreux pour l'absorption et même pour la tolérance, ce qui signifie souvent que l'on rejette les médicaments, on les vomit, le café ne passe pas. Donc insister sur un apport suffisant en graisse, beurre et yaourt, en sources de protéine animale, y compris pour les trois repas, je crois de l'ordre de 30 % supplémentaires par rapport aux personnes séronégatives, c'est ce que dit le Docteur Gelas. Est-ce que vous ne pensez pas qu'il s'agirait d'intensifier les consultations de nutrition ? Mais avec des nutritionnistes vraiment spécialisés, qui fassent vraiment, au cas par cas, attention aux personnes, qui soient suffisamment informés des toxicités et des effets indésirables des traitements antirétroviraux, ce qui n'est pas le cas dans tous les services hospitaliers. Et avoir un rendez-vous avec un nutritionniste en dehors de la Pitié-Salpêtrière, c'est absolument impossible. C'est deux mois ; en général on nous renvoie vers le diététicien, qui ne connaît rien au problème spécifique du VIH, aux toxicités hépatiques ou rénales. Il s'agirait à mon avis de former les médecins et les praticiens hospitaliers à ces questions nutritionnelles.

Marc-Antoine Valentin : Je suis d'accord avec vous, mais à la Pitié, il n'y a pas de nutritionniste. C'est comme partout ailleurs. Maintenant, les diététiciennes dans le service sont quand même un peu au courant de la problématique, moi je vois une diététicienne, qui est là depuis 10 ans, elle est quand même informée sur les problématiques du VIH et sur les problématiques des interactions et des toxicités médicamenteuses. Mais je suis d'accord avec vous, et c'est vrai que nous, on n'insiste pas beaucoup là-dessus. Il y a une foule de choses à gérer dans une consultation, et l'on n'y pense pas forcément.

Une intervenante dans la salle : Une autre remarque. Je suis co-infectée VIH/VHC. Je voudrais savoir si vous avez déjà posé à des personnes séronégatives et bien portantes cette question essentielle concernant l'observance : si elles étaient atteintes d'une maladie mortelle, seraient-elles prêtes à prendre des traitements lourds, qui ne les guérissent jamais, qui sont toxiques, et qui les rendent malades pendant les quelques années de survie qui leur restent ? Voilà une question essentielle. Posez cette question autour de vous. Voyez la réponse.

Marc-Antoine Valentin : Moi, je ne sais pas. J'ai beaucoup moins de certitudes que vous. On a essayé ces traitements un peu avant que l'on fasse l'essai GIGHAART, moi j'ai vu des personnes séropositives, je pense notamment à l'un d'entre

elles qui était à 0 T4 depuis dix ans, qui avait fait énormément de rétinite à cytomégalovirus, chez qui les problèmes de thérapeutique se posaient, et chez qui l'on a décidé de mettre en place un traitement type gigathérapie, il se trouve que ce malade est là aujourd'hui, qu'il a repris son boulot, qu'il n'y a plus de problèmes, il a 300 T4, il prend un traitement extrêmement lourd. On est d'accord, mais je ne suis pas persuadé qu'il soit mécontent de cette situation-là. Voilà. Et il y en a d'autres. Tout dépend un petit peu de l'antériorité, quand les personnes ont fait des infections opportunistes, quand elles ont vraiment été très malades à un moment donné, je pense que ces personnes-là sont prêtes à se jeter à l'eau, et à prendre ces traitements, mais j'en conviens, en particulier à l'époque de GIGHAART, on disait aux personnes séropositives, vous vous concentrez là-dessus, à la limite vous ne pensez plus qu'à ça. C'était ça le deal, au départ. Les choses se sont depuis un peu élargies. Mais il y a un certain nombre de personnes qui, aujourd'hui, ne s'en portent pas plus mal. Donc il faut pouvoir tenter, pouvoir avoir cette dynamique-là. Enfin moi, c'est mon opinion et je comprends que d'autres ne la partagent pas. Et ça peut paraître difficile. Même nous, à un moment donné, quand on balançait 9 molécules en même temps, et que l'on faisait des cocktails terribles, on se demandait comment les personnes allaient tolérer ce truc-là et finalement, de manière assez paradoxale, elles toléraient plutôt pas mal. Donc, je ne sais pas.

Un intervenant dans la salle : Moi je viens de Lyon, je connais le Docteur Gelas, qui me suit, qui est mon diététicien. Merci pour lui, c'est vrai que c'est un bon. Je suis séropositif depuis fin 81, début 82, d'après le professeur Touraine qui me suit. J'ai été en échappement thérapeutique il y a deux ans, ma charge virale était énorme. Effectivement, je n'étais peut-être pas très rigoureux à une période. Mais je voudrais dire que, pour moi en tout cas, vivre avec le sida depuis maintenant très longtemps, je sens la vie, et pas la mort, et honnêtement ce n'est pas un mot que j'ai envie d'entendre. Grâce aux médecins, grâce à la recherche et puis, grâce au monde associatif, je pense que l'on avance et que l'on fait du bon boulot, et cela nous donne de la vie. Malheureusement, il y a des gens qui meurent encore, mais en tout cas en Europe, on a tout de même plus de chance qu'ailleurs. De l'autre côté de la Méditerranée, en Afrique, ou en Asie, ils ont beaucoup moins de chance que nous. Voilà, c'est vraiment un message d'espoir. Et puis je voudrais remercier Act Up. Je ne suis pas d'Act Up, je viens de Lyon, et merci à vous, en tous les cas, merci pour ce que vous avez fait.

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

► internet

www.actupparis.org

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actupp.org/>**

► pif, page des idées folles

La pif est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

► les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)

► avec le soutien de ensemble contre le sida

Sommaire

1. Introduction par Nicolas Auzeil	2	4.2.1.1 Les avantages des conférences de consensus	14
2. La participation des représentants associatifs par Hugues Fischer	3	4.2.1.2 Les inconvénients des conférences de consensus	14
2.1 Quelle représentation ?	3	4.2.2 Les procédures afssaps	14
2.2 Quel public ? A qui est destiné le rapport ?	3	4.2.3 Le rapport d'experts	15
2.3 Les retombées	4	4.2.3.1 Les avantages du rapport d'experts	15
3. Prise en charge des personnes infectées par le VIH par Jean-François Delfraissy	4	4.2.3.2 Les inconvénients	15
3.1 Historique	4	4.3 Utilisations	15
3.2 Spécificités	5	4.4 Diffusion	16
3.3 Les points forts	5	5. Questions de la salle sur les deux premières interventions	16
3.3.1 Prise en charge des séropositifEs	5	6. L'échec thérapeutique par Marc-Antoine Valentin	19
3.3.2 La simplification des traitements et ses conséquences	5	6.1 Définir et analyser l'échec virologique	19
3.3.3 L'efficacité initiale des traitements	6	6.1.1 Différents échecs thérapeutiques	19
3.3.4 Le bilan de succès	6	6.1.2 L'échec virologique	20
3.3.5 Prévenir l'échec	6	6.1.3 Epidémiologie	20
3.3.6 Le dosage plasmatique des médicaments	6	6.1.4 Analyser l'échec virologique	21
3.3.7 Les complications	6	6.1.5 Identifier les causes de l'échec virologique	21
3.3.8 Les co-infections	6	6.2 Quelles molécules prescrire ?	21
3.3.9 VIH et grossesse	6	6.2.1 Résistance aux analogues nucléosidiques	21
3.4 Epidémiologie	6	6.2.2 Résistance aux inhibiteurs non-nucléosidiques	22
3.4.1 La prise en charge tardive	6	6.2.3 Résistance aux inhibiteurs de protéase	22
3.4.2 Quels types de traitements ?	8	6.3 Gestion de l'échappement thérapeutique	22
3.4.3 Les personnes vivant avec le VIH en consultation	8	6.3.1 Situation d'une réplication relativement modérée	22
3.5 Quand et comment débiter un traitement ?	8	6.3.2 Situation un peu plus extrême	22
3.5.1 Quand l'initier	8	6.3.3 Situation de grands échecs thérapeutiques	23
3.5.2 Le choix thérapeutique initial	9	6.4 Les molécules à venir	23
3.5.3 - Associations recommandées pour le premier traitement	9	6.4.1 FLT / alovudine	23
3.5.3.1 Les associations recommandées	9	6.4.2 Reverset	24
3.5.3.2 Les autres choix possibles	10	6.4.3 TMC 125	24
3.5.3.3 Le choix des analogues nucléosidiques	10	6.4.4 Tipranavir	24
3.5.3.4 Le choix des non analogues nucléosidiques	11	6.4.5 T20	24
3.5.3.5 Le choix des inhibiteurs de protéase	11	6.5 Conclusion	24
3.5.3.6 Les trithérapies de NUC	11	7. Questions de la salle sur la dernière intervention	24
3.5.3.7 Schémas thérapeutiques et associations d'antirétroviraux à ne pas utiliser	11		
3.5.3.8 Digression sur les anti-CCR-5	12		
3.6 Le suivi d'une personne vivant avec le vih	12		
3.6.1 La nécessité d'un suivi plus fréquent à l'initiation d'un traitement lorsque les CD4 sont inférieurs à 200	12		
3.6.2 Le problème de la banalisation du suivi	12		
3.6.3 Le bilan du succès	13		
3.7 Conclusion	13		
4. Rapport d'experts sur le VIH, de 1991 à 2004 par Khadidja Chemlal	13		
4.1 Historique	13		
4.2 Méthodes rédactionnelles	14		
4.2.1 Les conférences de consensus	14		