

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.
BP 267 - 75526 Paris Cedex 11

**Directeur
de la publication**
Jérôme Martin

Rédactrice en chef
Claire Vannier
publications@actuparis.org

Design et Maquette
Bleu Cobalt
Sylvère Beltrando

**Ont participé
à ce numéro**

Nicolas Auzeil
Catherine Kapusta
Christophe Martet
Alice Meier Oelkhe
Younes Mezziane
Maryvonne Molina
Stéphane Pasquay
Fabrice Pilorgé
Régis Samba
Claire Vannier

Icono
Claire Vannier

Traduction
Tranxtext

Imprimerie
Autographe / Paris

Tirage
1.500 exemplaires

[édito]

L'un des slogans fondateurs de Protocoles est "information=pouvoir" décliné en "ignorance is your enemy" et "knowledge is a weapon". Au départ, il y a notre désir de réaliser une brochure d'information thérapeutique, pour des malades, par des malades. Produire une information claire et exacte est la raison d'être du travail de la commission T&R quand il s'agit d'écrire notre journal. Nous savons l'importance que représente ce genre d'information pour gérer une maladie aux mille facettes qui prend au fil des années des visages nouveaux. Information = pouvoir sur sa maladie. Mais en tant qu'activistes, cette information nous donne aussi le pouvoir de lutter contre d'autres adversaires que le virus. Ainsi, nous nous affrontons souvent aux grandes firmes pharmaceutiques, lesquelles mettent souvent en avant dans leur communication l'intérêt des malades, alors qu'il s'agit pour elles, avant tout, de faire passer les dividendes économiques de leurs molécules, avant l'intérêt thérapeutique.

L'exemple rapporté par Prescrire en avril dernier illustre parfaitement la raison d'être de ce slogan. En 2002, le Butletti Groc, un bulletin indépendant espagnol d'information sur les médicaments, a publié un article critiquant la méthodologie de deux essais portant sur une molécule anti-inflammatoire et mettant en exergue la sous-estimation des risques cardio-vasculaires pourtant connus (la FDA, l'EMA et l'Agence espagnole du médicament ayant pointé dans leurs dossiers d'enregistrement respectifs cet aspect du traitement). Le titre "les soi-disant avantages du célécoxib et du rofécoxib : fraude scientifique" n'a pas plu. La firme, Merck Sharp & Dhome, après plusieurs tentatives de pression infructueuses sur l'équipe rédactionnelle, a intenté un procès qu'elle vient de perdre en février dernier.

ACCES POUR TOUS

Si Act Up est coutumière des méthodes de ces grandes firmes au niveau international, notamment celle de bloquer l'accès aux génériques dans les pays du Sud, ce genre d'action nous laisse pantois. Certes ces entreprises ont aussi pour sujet de faire des profits, mais les produits qu'elles commercialisent ne sont pas des produits, de consommation comme les autres. Dans l'échelle de valeurs, nous attendons de ces majors que l'honnêteté scientifique passe avant une logique de profits. Les débats sur la publicité directe aux personnes, pour des traitements soumis à prescription (lire Protocoles 22 et 25), qui se sont tenus en 2002 et 2003 dans le cadre de la réforme européenne du médicament, ont permis de mettre ces choses au point. Pour rappel, nous avons échappé, momentanément du moins, à cette possibilité que l'industrie pharmaceutique puisse faire de la publicité qu'elle appelle "promotion" ou "information" directement auprès du grand public (et augmenter ainsi ses profits). Cette idée, soumise par le lobby pharmaceutique, avait été présentée à la commission des communautés européennes par la Direction générale... de l'Entreprise (logique, dans une réforme concernant le médicament en Europe !). Le Collectif Europe et Médicament, composé d'associations de malades, d'associations de consommateurs et de revues indépendantes, s'est largement mobilisé afin de lutter contre ces propositions et de mettre en avant l'intérêt des malades.

[sommaire]

- 2 article **acteurs de la recherche**
- 5 article **femmes et sida**
- 8 article **vih et désir d'enfant**
- 10 article **essai ténofovir**
- 12 article **dmi-2**
- 14 article **observance**

Act Up-Paris



les malades, acteurs de la recherche

Durant les mois d'avril et mai 2004, différentes associations membres du TRT-5 et du CHV se sont réunies afin d'apporter une contribution inter-associative à la réflexion nationale sur la réorganisation de la recherche française.

► suites du mouvement

A partir de février 2004, **les chercheurs français ont protesté contre la réduction des budgets publics**. A l'issue du mouvement de protestation, le gouvernement français a accepté l'idée d'une réflexion nationale sur la réorganisation de la recherche française, qui aboutira à une loi de programmation et d'orientation devant s'efforcer d'adapter les structures de la Recherche aux défis contemporains. **Cette réflexion nationale s'organise en ateliers**. En France, les personnes vivant avec le VIH, réunies autour du TRT-5 et du CHV, y ont participé afin d'orienter les débats et ont animé un atelier articulé autour du thème : « les malades, acteurs de la Recherche ». **Nous présentons ici la synthèse des points forts** de cet atelier.

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

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

► en appui au législatif

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

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

- La loi relative à la politique de santé publique va

également dans ce sens : la participation des représentants d'usagers du système de santé aux instances d'évaluation (les Comités de protection des personnes, CPP) a été **reconnue par l'Assemblée nationale et le Sénat, en avril dernier**. Elle doit être définitivement validée durant ce mois de juillet 2004.

Notre atelier « Les malades, acteurs de la recherche » avait pour but d'établir des propositions qui puissent assurer l'entrée des personnes atteintes dans les structures d'évaluation, d'orientation et de décision de la recherche qui seront mises en place.

► missions et objectifs

Les associations de malades participant à cet atelier remplissent aujourd'hui trois missions principales :

- elles assurent un **soutien et un relais d'information** auprès des malades ;
- elles exercent une **vigilance éthique** en effectuant un travail d'analyse des protocoles de recherche et des notices d'information aux participants ;
- elles s'efforcent de **faire valoir les besoins des personnes atteintes**, ce qui a contribué à la définition de différents axes de recherche. Les exemples de sensibilisation des chercheurs aux besoins des malades sont nombreux : co-infections VIH-hépatites virales, lipodystrophies, intégration des femmes dans les essais cliniques, etc.

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

► démocratie

Notre société a changé et il faut entendre ses aspirations. Les citoyens désirent s'approprier des savoirs, comme le montre le succès mondial d'Internet.

Des dispositifs participatifs avec le monde associatif doivent être développés, notamment au moment des choix budgétaires scientifiques. Ces dispositifs impliquent le déploiement de moyens : le représentant des personnes atteintes doit pouvoir accéder à des formations et à des informations qui lui permettent de mesurer les enjeux des choix à effectuer. Ne serait-il pas possible d'imaginer des enveloppes « formation continue » donnant aux représentants les moyens d'acquérir des connaissances pointues ?

► information et transparence

La transparence de la recherche fondamentale et biomédicale doit être assurée. Des protocoles de recherche tenus secrets, des avis portant sur l'éthique des recherches cachés au public ne peuvent entraîner que suspicion et défiance. Une base de données des recherches biomédicales en cours ou terminées doit pouvoir être consultée facilement et comporter tous les détails nécessaires à l'information des scientifiques, des populations et des personnes atteintes.

Les malades souhaitent pouvoir consulter l'information dont disposent les chercheurs : **la diffusion de l'information ne peut se réduire à une vulgarisation**, qui séparerait la communauté des savants d'un côté et le reste de la société de l'autre.

► indépendance

Une autorité compétente doit pouvoir fournir, à la demande des associations, l'intégralité des protocoles de recherche.

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

Aujourd'hui, le promoteur d'une recherche peut refuser la diffusion d'un protocole, qui reste sa propriété, en mettant en avant le secret industriel pour en refuser la mise à disposition. Jusqu'à aujourd'hui, les efforts des associations de malades pour assouplir cet arbitraire sont restés vains. Nous aurions souhaité qu'**une instance indépendante, capable de livrer une expertise, juge la validité de cette argumentation**. Les associations sont respectueuses des libertés des promoteurs, mais elles estiment légitimes de connaître le contenu d'une recherche qui implique des malades, ou au moins les motifs de refus d'accès aux protocoles. Tout refus peut être compris comme la tentative de cacher certaines dispositions du protocole et être considéré comme une atteinte à l'éthique scientifique.

► visibilité

Nous souhaitons que la recherche se dote de structures simples et fonctionnelles, affichant des objectifs et des moyens de recherche clairs, avec des interlocuteurs aisément identifiables. Certaines prises de position publiques envisagent par exemple la suppression de l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS). Il nous semble plus pertinent de montrer comment l'existence d'une agence de moyens comme **l'ANRS a permis une collaboration judicieuse et intéressante entre les malades et les chercheurs** :

- L'agence assure une dynamique de recherche dans la lutte contre le VIH et les hépatites.
 - Un réel partenariat avec les associations de malades a été établi.
 - L'ANRS a intégré le modèle du partenariat semi-concurrentiel (exemple : partenariat avec l'Institut Pasteur).
 - L'ANRS permet une recherche multidisciplinaire (sciences dures et sciences humaines).
 - L'ANRS coordonne les recherches pour éviter les redondances.
 - L'ANRS a permis la création de réseaux de centres de recherche : un réseau en recherche fondamentale, un réseau de recherche clinique. Lorsqu'un essai est accepté à l'ANRS, l'ensemble des centres investigateurs du réseau peut y participer. Le recrutement des participants s'en trouve facilité.
- L'existence des réseaux autorise de plus l'harmonisation de l'évaluation au cours des essais.

Nous sommes favorables à la constitution d'« agences thématiques » par pathologie, sur le modèle de l'ANRS. Avec ce type de structures, nous bénéficions d'un interlocuteur unique dans une même famille de pathologies. Face à ces agences, les associations de malades sont amenées à se fédérer, à l'instar du TRT-5 (groupe de Recherche Thérapeutique sur le VIH) ou du CHV (Collectif Hépatites Virales) dans la lutte contre le sida ou les hépatites. Elles peuvent ainsi espérer **développer plus efficacement un partenariat avec les chercheurs.**

Par ailleurs, il semble qu'il faille se méfier des organisations trop complexes qui ne permettent pas aux personnes atteintes de se faire entendre. Si l'expérience de l'ANRS est enrichissante pour nous, celle de l'INSERM a, au contraire, valeur de repoussoir par son aspect technocratique et opaque. Enfin, nous sommes éventuellement favorables à une gestion décentralisée des moyens, articulée autour de campus liés aux universités, si et seulement si notre représentation est assurée auprès d'un interlocuteur identifié. **Nous ne voulons pas une strate administrative inutile, ajoutée à celles qui existent déjà.**

► financement

Nous voulons une loi de programmation des moyens qui permette de sortir des aléas budgétaires. Une recherche d'excellence est une recherche qui se pense financièrement en terme quinquennal ou décennal. Nous ne voulons plus assister à l'assèchement des budgets de l'ANRS d'une année à l'autre, obligée de sacrifier un appel d'offres VIH pour l'année 2004. **La précarisation des moyens est un facteur de fragilité qui nuit à la société et aux malades en particulier.** C'est la crise financière qui alimente la crise de reconnaissance et d'identité de la recherche française.

► privatisation

Nous refusons de voir la recherche publique sacrifiée au profit des logiques industrielles privées. Nous savons par expérience que les logiques financières des entreprises privées ne répondent pas nécessairement aux besoins des malades. Nous devons parfois établir des rapports de force avec les groupes industriels pour faire reconnaître des droits simples (droit à la santé ou à l'accès aux médicaments). Les logiques privées demeurent souvent secrètes et les malades se trouvent dessaisis des perspectives qui les concernent au premier chef. Il faut assurer à la France et à l'Europe une autonomie en matière de recherche publique.

► coordination et partenariat européens

Nous proposons la création d'instances européennes chargées de la coordination des projets de recherche. Les missions de ces instances seraient précisément définies (par domaine de recherche par exemple : recherche biomédicale, recherche en agronomie, etc.).

Prenons l'exemple de la recherche vaccinale dans le domaine du VIH. Actuellement, plusieurs acteurs sont impliqués en France et en Europe : l'ANRS, l'IAVI (International Aids Vaccine Initiative), Eurovac, etc. L'objectif affiché d'IAVI est de réunir un maximum de fonds pour trouver un vaccin préventif. Un des objectifs de l'ANRS est de faire travailler les chercheurs français sur le vaccin préventif, pour promouvoir la recherche française. Nous déplorons le fait que l'ANRS et IAVI ne communiquent pas entre elles car les recherches en doublon sont une perte de temps et de moyens. A l'heure actuelle, il n'existe aucune structure européenne permettant de coordonner la recherche vaccinale.

► importance de la recherche publique

Si nous sommes conscients de l'excellence de la recherche française ; nous sommes aussi conscients de ses faiblesses. Ainsi, la recherche en chimie thérapeutique est défailante en France. C'est pourquoi **il est indispensable de développer une recherche publique européenne puissante qui garantira notre indépendance face aux majors** et autres firmes pharmaceutiques américaines et qui assurera la coordination et la promotion des projets.

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

► représentation des malades

Actuellement, les « forums de malades » européens, censés représenter les intérêts des personnes atteintes, nous semblent plutôt dévoyés aux intérêts privés. Subventionnés par les groupes pharmaceutiques, ils n'assurent pas une représentation correcte.

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

Cette fédération de malades devrait s'organiser par pathologie : nous aurions ainsi un groupe représentant les personnes vivant avec une hépatite virale, un autre les personnes vivant avec le VIH, etc. Les membres de ces groupements devront être issus d'associations nationales de personnes atteintes et **veiller à ne pas tomber dans le piège de la professionnalisation de la représentation des malades.** Ils seraient amenés à collaborer avec les instances de recherche européenne.



états généraux femmes et sida

Parmi les revendications des femmes séropositives, leur demande d'occuper une véritable place dans la recherche demeure, et de beaucoup, la plus importante. Il suffisait de voir le nombre de celles qui ont participé à l'atelier « vécu de la maladie, traitements et effets secondaires » ainsi que l'intérêt des médecins pour ce sujet (lesquels sont toujours plutôt des femmes).

Elles étaient nombreuses ce dimanche 7 mars 2004 pour les premiers Etats Généraux Femmes & Sida organisés par les associations Act Up-Paris, Aides, Le Kiosque, Le Planning et Sida Info Service.

► de retards en attentes

Alors qu'aujourd'hui, dans le monde, plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH sont des femmes, leurs différences physiologiques commencent à peine à être prises en compte. Jusqu'à présent les femmes n'étaient "intéressantes" en terme de recherche que dans le cas de la transmission mère-enfant où des résultats formidables ont d'ailleurs été obtenus.

En moyenne, **les femmes ne représentent que 20 % des participants dans les essais.** Pour atteindre cette représentation, bien insuffisante, il aura fallu attendre 1997 que la FDA* recommande à l'industrie pharmaceutique d'inclure des femmes dans les essais cliniques. Jusque-là, elles en été exclues en raison du risque de grossesse et de toxicité pour le fœtus, par crainte de données fausses qu'elles pourraient engendrer en raison des fluctuations hormonales au cours de leur cycle ovarien, ou encore à cause d'éventuelles interactions avec les contraceptifs oraux.

Aujourd'hui nous avons l'impression d'en être toujours au même point. Les excuses des laboratoires pharmaceutiques sont toujours les mêmes, au risque de mettre en danger les femmes séropositives, **les résultats des études cliniques ne tenant compte que de façon incomplète de la population féminine.** Pour nous cette attitude n'est absolument pas justifiée. Bien au contraire.

► une méthodologie sexiste

Au cours de cet atelier, la question s'est posée à plusieurs reprises, de savoir s'il était vraiment beaucoup plus compliqué de prévoir un groupe hommes et un groupe femmes dans un essai et d'interpréter ensuite les résultats en fonction du sexe.

L'exemple de certains essais en cours portant sur les possibilités d'améliorer les problèmes de lipodystrophie* a permis d'observer que **l'importance et le type d'atrophie n'étaient pas forcément les mêmes chez les hommes et chez les femmes.** Statistiquement les femmes semblent être moins atteintes que les hommes, car il faut tenir compte de la répartition différente de la masse grasseuse suivant le sexe. **Les essais réalisés dans ce domaine sont stratifiés dans ce sens.** C'est seulement dans ce cas que la recherche peut se donner les moyens de regarder séparément ce qui se passe chez les hommes et chez les femmes, et seulement lorsqu'elle a le sentiment que c'est à la fois utile et plus simple. Il est évident qu'il s'agit là d'une problématique fondamentale que les investigateurs d'essai devraient se poser de manière systématique.

Cette question essentielle n'est pas posée à chaque essai, elle est même très rarement présente dans les protocoles d'études cliniques. Cela pose un véritable problème de fond puisque la recherche n'apporte pas de résultats qui renseigneraient sur la spécificité des femmes ou, quand c'est le cas, c'est de façon fortuite. Sans cette réflexion nécessaire, nous sommes contraintes de continuer à subir les risques de surdosage de traitements calibrés pour des hommes. **Lorsque la posologie n'est pas adaptée, cela provoque des effets indésirables accrus, dont personne ne tiendra compte, et que nous découvrirons et subirons au fil du temps.** Certains médecins en arrivent à modifier les traitements eux-mêmes, au cas par cas.

► et pourtant des différences existent

Dans beaucoup d'essais, les spécificités des femmes sont rarement étudiées en tant que telles, pourtant les conséquences sont nombreuses. **Les effets secondaires des traitements risquent de bouleverser notre équilibre hormonal et de provoquer des dérèglements du métabolisme des lipides.** Les lipodystrophies provoquées par ces troubles de la répartition des graisses peuvent transformer le corps des femmes séropositives. L'augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides risque d'entraîner des problèmes cardio-vasculaires. Par ailleurs, il a été démontré que **les femmes vivant avec le VIH perdent la protection naturelle que les femmes ont en général jusqu'à la ménopause.**

Grâce aux traitements, certaines auront peut-être la

chance de vieillir, mais que va-t-il se passer au moment de la ménopause ? Que peut provoquer le cumul des perturbations hormonales qu'elle provoque et des dérèglements hormonaux, conséquence directe des effets indésirables des traitements ? On sait que de l'ostéoporose touche justement les femmes au moment de la ménopause, mais qu'elle fait aussi partie de cette liste des effets secondaires (elle apparaît chez des hommes atteints par le VIH et relativement jeunes). Des essais ont été menés sur l'ostéoporose des femmes en général, sur l'ostéoporose des hommes séropositifs, mais on commence à peine à se préoccuper de l'ostéoporose des femmes atteintes par le VIH. Le virus lui-même n'a pas les mêmes effets sur les femmes que sur les hommes. Dès 1998, une étude de cohorte* a permis de constater qu'**une charge virale deux fois moins élevée que celle d'un homme avait les mêmes effets sur l'évolution vers la maladie**. Ces données ont été vérifiées en 2001. Pendant toute la période où les traitements ont été initiés sur un seuil de charge virale, cette spécificité n'a jamais été prise en compte. Depuis, les recommandations pour l'initiation d'un traitement ont changé : elles seront plutôt basées sur le taux de CD4, mais jusque-là, on n'a pas tenu compte de cette différence entre les hommes et les femmes. Ne fallait-il pas considérer que les femmes devaient commencer un traitement plus tôt ?

► hormones inconnues

On sait l'importance des hormones sur le cycle des femmes. Il suffit de voir les dérèglements qui surviennent quand quelque chose ne va pas au niveau hormonal : on reste pourtant dans le flou. **On aimerait avoir des dosages hormonaux réguliers**. On nous les refuse, en estimant qu'a priori, ce n'est pas nécessaire. Ces dérèglements sont donc souvent inexplicables, ce pourrait être la pré-ménopause ou une ménopause précoce provoquée par des traitements. Alors qu'**elles savent qu'elles ne sont pas prises en compte dans leur globalité, en temps que femmes**, elles disent vouloir faire confiance à leur intuition en écoutant leur corps. Il y a des choses qui paraissent être aberrantes pour les médecins, mais que les femmes, elles, savent : elles doivent rappeler systématiquement qu'elles sont des femmes et les médecins doivent en tenir compte.

► entre poids et dosages

Dans les essais, en règle générale, **on ne tient pas compte du poids des personnes qui y sont intégrées**, mais les chercheurs partent du principe qu'il s'agit de personnes pesant 75 kilos en moyenne. Cette règle qui se veut générale ne peut pas s'appliquer à tous les médicaments, les molécules et leur métabolisme. De plus, dans le VIH, les études de dose n'ont pas forcément été menées à fond, pour des raisons de besoins, tant urgents que vitaux. On voit bien que pour certains médicaments, il faudrait soit retarder la mise sur le marché pour faire de bonnes études reposant sur des dosages plasmatiques, soit permettre de les prescrire plus

rapidement, mais **en développant de véritables études post AMM qui, hélas, ne sont que très peu développées ou même biaisées par les firmes pharmaceutiques**. L'exemple typique de l'AZT illustre la difficulté d'accès aux nouvelles molécules. Au début, les doses étaient très importantes, alors qu'actuellement les recommandations en indiquent de beaucoup plus faibles. Il faut continuer à travailler car il est évident que **dans la pathologie VIH des médicaments sont encore utilisés à des doses non optimales**, aussi bien d'ailleurs chez les hommes que chez les femmes.

► florilèges

Autre exemple, l'étude Fosivir qui a pour but de voir si le Fosamax®, un médicament efficace contre l'ostéoporose, a une action identique chez les personnes séropositives. Il était question d'y inclure 30% de femmes. A la question du pourquoi ce chiffre, car il est rare de voir le pourcentage de femmes incluses si clairement posé dans un protocole, le coordinateur de l'étude a répondu qu'**il fallait qu'elles y soient sinon les associations ne seraient pas contentes, mais les données récoltées ne pourront pas servir à mesurer l'efficacité chez les femmes** ». Si la réponse nous laisse perplexes, elle nous inquiète quant au manque de compétence d'un investigateur, menant une étude sans en connaître tous les critères d'évaluation. La méthodologiste de l'étude, présente a pu nous expliquer que compte tenu des critères d'inclusion sur la durée de séropositivité, il y a 30% de femmes concernées. "C'est la représentation de l'épidémie telle qu'elle est". Ce qui est fait pour cette étude, c'est une analyse séparée. Les femmes concernées sont des femmes avant la ménopause. Il y a des raisons de penser que l'efficacité du traitement pourrait être différente, d'où la nécessité de faire une analyse séparée entre les hommes d'une part et les femmes d'autre part. C'est dans cet état d'esprit qu'aurait été préparé ce protocole.

Alors qu'on sait aujourd'hui que les problèmes cardiaques touchent de plus en plus de femmes vivant avec le VIH, une étude récente de physiopathologie portant sur les problèmes cardiaques n'a pas inclus une seule femme. Lorsque nous avons fait remarquer cette incohérence au coordinateur de l'étude, il a répondu : « c'est simple, au départ l'étude a été présentée avec un bras hommes et un bras femmes. **Le manque d'argent disponible a fait que nous avons choisi de n'étudier que les hommes** ». Sans commentaire.

► autres effets secondaires

Quant aux infections gynécologiques, elles sont très difficiles à soigner chez les femmes séropositives, récidivent fréquemment et sont souvent directement liées au déficit immunitaire. C'est le cas des candidoses génitales, de l'herpès génital et des infections à papillomavirus qui, mal soignées, peuvent entraîner un cancer du col de l'utérus. Des recommandations sur ce suivi existent (lire le rapport Delfraissy) et

insistent sur **l'importance du suivi gynécologique pour les femmes séropositives**. Trop souvent, les infectiologues n'y pensent pas. Parmi les effets secondaires connus de certains antirétroviraux, **la toxicité mitochondriale commence à être de plus en plus documentée**. Il s'agit de l'effet toxique d'une classe d'antirétroviraux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse, en particulier. La conséquence directe de cette anomalie mitochondriale est l'acidose. On a pu observer ce type d'incident près de deux fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes.

► ce que nous apprend la ménopause

Pour répondre à toutes ces questions, **il est nécessaire que dans la recherche des questions spécifiques soient élaborées pour les femmes**, que des études composées uniquement de femmes soient mises en place. La non-appréhension de la spécificité des femmes montre encore une approche asexuée du sida, voire de sa prise en charge médicale en règle générale, même si il y a eu des efforts de fait. Une sorte de cloisonnement, comme si le corps des femmes était coupé en morceaux. L'absence d'études d'éventuelles interactions entre les traitements pour le VIH et les traitements substitutifs de la ménopause montre qu'à terme on ne sait pas ce qu'il peut se passer. **Sans recherche ciblée sur cette période où le corps d'une femme change, il sera difficile de faire la part des choses**, de ce qui découle des effets de la ménopause et de ce qui découle des effets secondaires des traitements contre le VIH. Il faut ajouter que la non-représentation des femmes dans les essais thérapeutiques est globale pour tous les médicaments, ce qui commence à poser des problèmes pour les maladies cardio-vasculaires notamment.

La particularité des médicaments comme le THS (traitement hormonal substitutif), c'est d'avoir été **mis sur le marché et utilisé sans qu'aucun essai thérapeutique n'ait été réalisé**.

D'ailleurs, en ce moment, la monothérapie substitutive pour la ménopause provoque un grand débat, puisqu'une étude récente a mis en avant des risques, notamment de cancer du sein, mais aussi des risques vasculaires. **Les indications du traitement sont donc en train d'être restreintes**. D'une façon générale et pour des raisons qui s'expliquent bien historiquement, ces médicaments sont venus sur le marché pour prévenir des effets très invalidants comme les bouffées de chaleur ou les suees nocturnes. C'est seulement après que des essais ont été menés qui ont permis d'observer que ces traitements avaient des propriétés intéressantes, mais sans jamais le prouver scientifiquement, dans la mesure où les investigations n'ont pas été poursuivies. Ce ne sont que des études récentes qui ont prouvé que, malheureusement, cela n'allait pas dans le sens que l'on attendait, sauf pour l'ostéoporose contre laquelle les traitements semblent bien fonctionner.

► co-infection

Le VIH a été identifié en 1983 et 10 ans plus tard, en 1993 on a découvert le virus de l'hépatite C. **Pour la co-infection aussi, les femmes ont été les oubliées de tout, du dépistage, de la recherche, de l'accès aux traitements**. Dans le domaine de l'hépatite B, rien n'a encore été fait, quelle que soit la population concernée. Les résultats de deux études importantes sur l'hépatite C vont bientôt sortir. Les malades co-infectés ont à gérer deux pathologies lourdes, sans avoir d'informations suffisantes. Les antirétroviraux s'éliminent par le foie et pour le moment on a très peu de recul : seulement 3 ans pour le Peg Interferon. Que va-t-il se passer ? Ce domaine de recherche se met en place, il concerne dans le monde une population immense, **il devra tenir compte des spécificités féminines**.

► femmes du sud

En Afrique, la plupart des personnes séropositives sont des femmes : l'exemple, **le Burundi où 60% des personnes qui viennent dans les associations sont des femmes** et, parmi elles, entre 70 et 90% sont des femmes en situation sociale et économique précaire. Avec le début de l'accès aux traitements, ce sont généralement elles les premières sélectionnées, car on en est encore au stade de la sélection pour avoir accès à ces traitements. Quand ces femmes arrivent et qu'elles sont mises sous traitement, elles ont généralement un système immunitaire mal en point, avec très peu de CD4. Comme elles n'ont jamais pris de médicaments, elles répondent assez bien et très vite aux traitements. Donc cliniquement, la situation devient très correcte, la charge virale indétectable, les CD4 passent de moins de 200 à plus de 700. Mais ces femmes parlent maintenant de leur confrontation au problème de l'image, du regard de l'autre : elles sont mal dans leur peau et ça ne va pas, à cause des lipodystrophies notamment. Lors de ces états généraux, elles nous ont dit que, **dans leurs pays, il n'y avait pas beaucoup de femmes sous traitement, mais qu'elles aimeraient bénéficier des avancées de la recherche qui vient du Nord** car la recherche au Sud n'est généralement pas la priorité de leurs gouvernements. Pourtant, lorsqu'elles ont pu avoir lieu, toutes les études menées dans les pays dits pauvres, se sont montrées riches en enseignements. Les personnes atteintes ont besoin d'en savoir plus aussi sur les traitements et leurs effets secondaires et elles veulent avoir l'information, comme les femmes au Nord.

► notes

* Food & Drug Administration équivalente de l'AFSSaPS en France.

* Au contraire des problèmes d'hypertrophie, les mécanismes et les traitements en cause ne seraient pas les mêmes).

* Etude menée par Homayoon Faradegan de Baltimor.

assistance médicale à la procréation

Les 6 et 7 mai derniers se sont tenues les 3^{èmes} journées nationales "désir d'enfant et VIH". Presque trois années après l'entrée en vigueur de l'arrêté du 10 mai 2001 qui a permis aux couples séropositifs ou sérodifférents l'accès à l'assistance médicale à la procréation, il s'agissait de faire le bilan de la prise en charge de ces couples.

Est-ce que les centres fonctionnent de manière satisfaisante ? Est-ce que les techniques sont fiables et adéquates ? Est-ce que l'on obtient les résultats souhaités (absence de contamination du partenaire non-infecté et de l'enfant, grossesses) ? Etc. S'il est impossible de présenter une synthèse exhaustive de l'ensemble des interventions, **il s'agit ici de dresser un rapide bilan de la prise en charge des couples** dont l'un ou les deux sont séropositifs au VIH et/ou aux hépatites.

► quel accès pour les couples ?

Pour pouvoir accéder à l'AMP, les couples doivent remplir **un certain nombre de critères qui ont été posés par l'arrêté du 10 mai 2001**. Ces critères leur sont rappelés lorsqu'ils rencontrent pour la première fois l'équipe de centre qui les prendra en charge :

- être un couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans ;
- participer à des entretiens avec les psychologues de l'équipe afin d'évaluer le projet d'enfant ;
- s'engager à avoir une sexualité systématiquement protégée durant toute la durée de l'AMP.

Lors de ce premier rendez-vous, on rappelle également aux couples qu'un risque résiduel de contamination (de l'enfant, de la femme) existe, même si aucun cas n'a été rapporté à ce jour. C'est la raison pour laquelle on leur propose des alternatives qui ne présentent aucun risque, comme l'insémination avec tiers donneur.

L'homme séropositif pour le VIH-1 doit en outre remplir les critères suivants :

- avoir un suivi régulier, traité ou non, sans maladie évolutive ;
- avoir des CD4 supérieurs à 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- avoir une charge virale plasmatique stable, sans augmentation supérieure à 0,5 log pendant les quatre mois précédents.

La femme doit être séronégative pour le VIH dans les deux mois précédant la demande et au moment

de la prise en charge. Elle aura par ailleurs un suivi sérologique à deux semaines, trois et six mois de grossesse ainsi qu'à l'accouchement.

La femme séropositive pour le VIH-1 doit remplir les critères suivants :

- avoir un suivi régulier, traitée ou non, sans maladie évolutive ;
- avoir des CD4 supérieurs à 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- avoir une charge virale plasmatique stable, sans augmentation supérieure à 0,5 log dans les quatre mois précédents.

La prise en charge de la grossesse et de l'enfant à la naissance se fera par des équipes spécialisées.

► quelles techniques de procréation ?

Lorsque l'homme est séropositif et la femme séronégative, il est nécessaire, afin d'éviter tout risque de transmission, de passer par une des techniques d'AMP. Au préalable, une recherche de virus se fera sur le sperme recueilli au laboratoire. Le sperme sera réparti en deux fractions, dont l'une sera immédiatement congelée, pour pouvoir être utilisée ultérieurement lors des gestes d'AMP. La seconde sera utilisée pour la recherche du virus : on effectue une charge virale sur le liquide séminal, puis sur les spermatozoïdes mobiles qui seront ensuite centrifugés et lavés. Une dernière charge virale sera effectuée sur cette fraction finale et la fraction congelée ne sera traitée à son tour puis utilisée que si la dernière charge virale est négative. Si elle est positive, cela ne signifie pas que le couple est exclu de la prise en charge, mais il faudra recommencer avec un nouvel échantillon de sperme. Ensuite, l'équipe oriente le couple vers l'une des trois méthodes d'AMP : Insémination intra-utérines ou IUI ; fécondation in vitro ou FIV ; fécondation par micro-injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire ou ICSI, en fonction de l'évaluation de la fertilité et de la qualité du sperme.

Lorsque la femme est séropositive et l'homme séronégatif, la prise en charge débutera généralement par quelques tentatives d'auto-insémination (sauf s'il y a des contre-indications, telles que l'âge, des problèmes de fertilité, etc.).

Le moment adéquat correspond au dernier jour de température basse de la courbe thermique, entre le 12^{ème} le 14^{ème} jour pour un cycle de 28 jours. Le sperme est recueilli par l'homme, soit par masturbation (récipient propre, par exemple petits pots stériles à examen vendus en pharmacie), soit lors d'un rapport avec un préservatif spécial ne comportant

aucun spermicide.

L'injection du sperme au fond du vagin doit se faire sans délai à l'aide d'une seringue ou d'une pipette en plastique, et la femme doit être couchée, avec le bassin légèrement surélevé. Il est également recommandé de garder cette position pendant une quinzaine de minutes.

Lorsque plusieurs tentatives d'auto-insémination ont été pratiquées sans succès ou lorsqu'il existe des contre-indications, l'équipe proposera une prise en charge en AMP. La technique utilisée dépendra en particulier du bilan de fertilité. Néanmoins, une autre donnée vient compliquer la prise en charge des couples dont la femme est séropositive.

En effet, les équipes tentent d'éviter les grossesses gémellaires, lesquelles ne sont pas souhaitables chez les femmes séropositives : du fait de l'augmentation des complications obstétricales, les grossesses gémellaires majorent le risque de transmission du VIH de la mère aux enfants. Une réflexion est donc entamée, pour adapter la prise en charge à ce risque supplémentaire (implantation d'un seul embryon, stimulations moins fortes, etc.).

Lorsque les deux membres du couple sont séropositifs, la prise en charge en AMP est proposée soit en cas d'infertilité au sein du couple, soit parce que le couple exprime le souhait de recourir à l'AMP pour ne pas remettre en cause une attitude de prévention systématique ou pour ne pas prendre le risque d'une surcontamination de l'autre partenaire. La technique proposée dépendra en particulier du bilan de fertilité.

► quel bilan provisoire ?

Depuis l'entrée en vigueur de l'arrêté du 10 mai 2001, plus de 400 couples se sont adressés aux différents centres ayant mis en place des structures d'accueil de prise en charge des couples par AMP. La mise en place des activités d'AMP est trop récente pour faire un bilan complet et exhaustif, mais il est déjà possible d'affirmer que plus des 2/3 des couples peuvent espérer voir leur projet parental se réaliser et à ce jour, aucun cas d'infection de l'enfant n'a été rapporté.

Résultats de prise en charge des couples dont l'homme est séropositif : les résultats provisoires montrent un taux de réussite satisfaisant. Ainsi, à Cochin (à Paris), environ 150 couples ont été pris en charge (ce nombre inclut les couples pris en charge dans le cadre du protocole NECO, voir protocoles n° 11), et la prise en charge a conduit à 86 grossesses, dont environ un tiers après un seul acte d'AMP. Pour l'instant, 35 enfants sont nés. De même, à Strasbourg, environ 60 couples ont été pris en charge, ce qui a permis d'obtenir près de 40 grossesses, dont environ la moitié après un seul geste d'AMP. Tous les enfants nés sont séronégatifs.

Résultats de prise en charge des couples dont la femme est séropositive :

Dans deux des principaux centres qui prennent en charge les femmes séropositives en AMP, 64 couples ont déjà eu au moins un cycle de traitement. A Cochin, 40 couples ont eu 56 cycles d'IUI et

22 cycles de FIV ou d'ICSI. 10 grossesses évolutives ont été obtenues (dont 2 gémellaires) et 6 enfants sont déjà nés. A Strasbourg, 24 couples ont eu 4 cycles d'IUI et 39 cycles de FIV, et 8 grossesses évolutives ont été obtenues, 7 enfants sont nés. Tous les enfants nés sont séronégatifs.

► quels centres ?

La liste que nous donnons ici correspond aux centres qui ont fait une déclaration de fonctionnement pour le prise en charge en AMP de personnes séropositives et qui fonctionnent effectivement. D'autres centres prennent en charge uniquement les couples dont l'un ou les deux membres ont une hépatite. Pour se procurer la liste de ces centres, contactez-nous : traitements@actupparis.org.

En France :

- Lyon : CHU, Département de médecine de la reproduction, Hôpital Édouard Herriot, responsable : D^r Guérin, tél. 04 72 11 77 60 ;

- Marseille : Clinique Bouchard, responsable : D^r Roulier, tél. 04 91 16 79 00 ;

- Nancy : CHU Unité d'AMP, clinique et biologique, Maternité régionale de Nancy, responsable : D^r Barbarino, tél. 03 83 34 43 15 ;

- Paris : Hôpital Cochin, Hôpital St Vincent de Paul, Hôpital Necker, Centre d'AMP, responsable : P^r Jouannet, tél. 01 58 41 15 41 ; Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service AMP/Maternité, responsable : D^r Poirot, tél. 01 42 17 77 21 ; Paris Hôpital Bichat-Claude Bernard, Centre d'AMP, responsable : D^r Devaux, tél. 01 40 25 88 84 ;

- Strasbourg : Centre médico-chirurgical et obstétrical SIHCUS, responsable : D^r Ohl, tél. 03 88 62 83 10 ;

- Toulouse : CECOS Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, responsable : D^r Bujan, tél. 05 67 77 10 17.

A l'étranger :

- Belgique : CHU St. Pierre, Service PMA, Rue haute 322, 1000 Bruxelles.

- Grande Bretagne : Chelsea & Westminster hospital, Assisted Conception Unit, 369 Fulham Road, London.

► quelles conclusions ?

La prise en charge est un succès, spécialement pour les couples qui parviennent à réaliser leur désir d'enfant grâce à ces techniques. **Plusieurs bémols cependant** : certains couples ne peuvent pas avoir accès à ces techniques, en particulier parce qu'ils ne répondent pas aux critères virologiques ou biologiques, ou parce que les pays où ils vivent ne proposent pas l'accès à ces techniques, qui sont, on le sait, coûteuses et nécessitent déjà l'accès aux traitements ; les échecs de prise en charge existent et sont extrêmement difficiles à vivre pour les couples concernés ; certains médecins sont encore réticents à orienter les couples vers une prise en charge, en particulier lorsque la femme est séropositive. Ainsi, un des centres pourtant précurseur en la matière, l'hôpital de Toulouse, refuse pour l'instant de prendre en charge les femmes séropositives. Il reste donc encore du chemin à faire.



ténofovir un essai inéthique

Face à une épidémie qui ne cesse de se développer, l'importance et l'urgence d'une prévention efficace, globale et diversifiée sont un des enjeux fondamentaux, au même titre que l'accès aux traitements pour tous.

► un nucléotidique en préventif

Dans ce contexte de prévention, où seul le préservatif a fait ses preuves, **il est vital, en l'absence de perspectives à court terme, de découvrir un vaccin préventif** et, face au relâchement des pratiques de prévention, de développer la recherche de produits efficaces, bien tolérés, faciles d'utilisation et bon marché. Dans ce domaine, plusieurs pistes existent et des essais ont déjà vu le jour. Les microbicides ont suscité un grand espoir, mais les performances restent encore insuffisantes, au point que leur utilisation, notamment dans les pays du Sud, **pose de sérieuses questions éthiques**. Quant aux vaccins, la mise au point reste problématique et complexe.

Depuis la fin des années 90, les laboratoires disposent de molécules anti-VIH. Des essais chez l'animal montrent qu'elles pourraient prévenir la transmission du virus et incitent les équipes de chercheurs à **mettre en place des essais chez l'homme**.

► placebo contre ténofovir un essai à faire vomir

C'est le cas de Gilead avec son analogue nucléotidique, le ténofovir DF, dont **les résultats dans des essais in vitro et sur des animaux sont**

encourageants. Un essai in vivo est en préparation ; il est prévu d'y inclure **1 200 prostituées séronégatives réparties dans trois pays** (Cameroun, Nigeria et Ghana). **La moitié d'entre elles recevront du ténofovir** (un comprimé par jour), **l'autre moitié prendra un placebo** ayant le même aspect que le ténofovir, mais sans principe actif. À la fin des 12 mois que dure l'essai, **sera comparé le nombre de prostituées devenues séropositives dans chacun des deux groupes**, afin de montrer si le ténofovir est efficace pour prévenir l'infection par le VIH. Sur la base des premiers résultats in vivo sur l'animal, il existe déjà aux États Unis un marché parallèle du ténofovir, utilisé en prévention.

La fondation Bill et Belinda Gates (BBG) a accordé un financement de 6,5 millions de dollars à Family Health International (FHI) pour le lancement de ce projet de recherche clinique. De son côté, le laboratoire Gilead fournira gratuitement le produit et le placebo. Un essai préventif du même genre a obtenu une subvention de 3,5 millions de dollars du Center of Disease control (CDC) afin de tester le ténofovir dans la communauté homosexuelle de San Francisco et Atlanta.

► la fin justifie les moyens ?

L'essai conduit par FHI au Cameroun, au Nigeria et au Ghana, financé par la fondation BBG avec le soutien logistique du laboratoire Gilead nous paraît ne pas répondre de façon satisfaisante à toutes nos questions. **La prise en charge psychosociale et les moyens mis en œuvre pour favoriser l'usage du préservatif sont nettement insuffisants, voire ridicules** : seulement 5 conseillers et un médecin pour 400 prostituées, pas

d'accès au préservatif féminin, pourtant beaucoup plus facile à utiliser pour les prostituées dans la négociation avec leurs clients. **Mais, scientifiquement, il faut des contaminations pour que les résultats de l'essai soient intéressants...**

Si toutes les précautions de prévention et d'encadrement étaient prises, il est certain que l'essai devrait recruter un effectif beaucoup plus important pour que la différence de contamination entre le groupe placebo et le groupe ténofovir soit statistiquement significative. Avec ce même souci de sécurité des personnes, **l'opposition intérêt des personnes / intérêt scientifique est extrême** : ne peut-on pas tester ce produit sur une population moins vulnérable que les prostituées qui cumulent le désavantage d'habiter des pays dans lesquels l'accès aux soins et aux traitements est restreint, voire inexistant, et le fait d'exercer une profession à risques, encore augmenté par la pauvreté du Cameroun et des autres pays dans lesquels ont lieu l'essai ?

Le cœur du dossier n'est pas tant une opposition éthique / scientifique, qu'un duel éthique / économique. Là encore, si le recrutement de l'essai ne ciblait pas une population "contrainte" à la prise de risque, il faudrait considérablement augmenter les effectifs et, par conséquent, le coût de l'essai. En faisant cet essai en Afrique, Gilead et la fondation BBG savent qu'ils y trouvent une population vulnérable tant sur le plan des pratiques que d'un point de vue matériel, des femmes à même de leur permettre de réaliser un essai à moindre coup. C'est donc bien d'argent dont il est question et par conséquent du prix de la vie. **Pour Gilead et la fondation BBG, la vie d'une femme africaine ne vaut pas celle d'une femme occidentale.**

► quand hypocrisie rime avec calcul des prix

L'essai ténofovir DF prévoit un suivi et un accès au traitement pour les infections sexuellement transmissibles (IST) des participantes. On pourrait penser que ce dispositif a quelque chose de généreux. En fait, **cela n'est rien d'autre qu'un moyen de fidéliser les prostituées et de minimiser les risques de "perdues de vue"**. Il se trouve par ailleurs que les examens de suivi sont nécessaires à la validation scientifique de l'essai. De même **le montant de défraiement fixé à 2 750 FCFA relève d'un cynisme inouï**. En effet, un rapide calcul permet de comprendre que cette somme a été fixée d'une part pour payer les frais de transport (500 F pour le taxi) et d'autre part pour payer le manque à gagner des prostituées (2 150 F soit l'équivalent de deux passes, tarif plancher à Douala).

Que se passera-t-il pour les prostituées qui seront dépistées séropositives lors des examens de pré-inclusion ? On ne le sait pas, mais on s'en doute. Au Cameroun, le promoteur prévoit d'adresser les femmes qui deviendront séropositives dans le courant de l'essai au dispositif d'accès aux soins et aux traitements, mis en place dans ce pays par des ONG et le gouvernement. **Pourtant, s'il est vrai qu'au Cameroun, l'accès au**

traitement est moins difficile que dans d'autres pays d'Afrique, il reste encore incertain. On évalue à un million le nombre de personnes infectées par le VIH, soit une prévalence de 15% (de l'avis de tous nos interlocuteurs, ces chiffres sont sous-évalués), et le nombre de personnes ayant un besoin urgent d'antirétroviraux à 40 000 personnes (actuellement seules 10 000 sont sous traitement). Il est donc particulièrement honteux que le laboratoire Gilead, qui fournit gratuitement le ténofovir et son placebo pour l'essai, n'ait pas également prévu une mise à disposition gratuite d'antirétroviraux pour les participantes qui en auraient besoin.

► le coût de la rumeur

Si, à cause du caractère non éthique de cet essai, la piste pour trouver une molécule capable d'empêcher la transmission du VIH est abandonnée, Gilead et la fondation BBG seront responsables, pour avoir anéanti cette chance. Si l'information diffusée à l'occasion du lancement de cet essai, n'est pas effectuée avec plus de clarté, des implications dans le domaine de la prévention risquent de faire des victimes, d'autres, victimes indirectes, pourraient se contaminer en prenant du ténofovir en préventif, sur la base de rumeur. **Pour toutes ces raisons, nous exigeons l'arrêt immédiat de l'essai**, que les personnes déjà sélectionnées et dépistées séropositives ou qui le sont devenues depuis le 15 juin (date du début de l'essai au Cameroun) soient entièrement prises en charge, avec un suivi médical, des traitements pour les infections opportunistes et des antirétroviraux si besoin. A l'avenir, le design de ce type d'essai doit être discuté avec les associations de malades des pays dans lesquels ils ont lieu. Nous tenons pour responsable Gilead et la fondation BBG de la vie des femmes incluses dans l'essai.



dmi-2

la base de données

Créé en 1992, le dmi-2 est l'une des bases de données les plus fournies du monde, nous renseignant a posteriori et en partie sur l'évolution de l'épidémie en France.

► historique

L'émergence, au début des années 1980, dans la population française, d'un nouvel agent infectieux, le virus de l'immunodéficience humaine, a rapidement mis en évidence **l'absence d'outil permettant de suivre au plus près les différentes caractéristiques de cette maladie**. La finalité d'un tel outil est d'informer le milieu médical, par le recueil de données épidémiologiques, afin qu'il organise et fasse évoluer au mieux la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. **En 1987, ont été créés dans l'ensemble du pays des Centres d'information et de soins sur l'immunodéficience humaine (CISIH)** ayant entre autre pour rôle de participer au développement et au suivi de la recherche dans les domaines épidémiologiques, cliniques et médico-économiques. Afin de faciliter leur fonctionnement, les CISIH ont rapidement pu disposer de deux systèmes informatiques.

Le premier, créé en 1988 par la Direction des hôpitaux, est le DMI-1. Il prend en compte les recours hospitaliers (consultations ou hospitalisation) des personnes vivant avec le VIH et l'aspect médico-économique de l'épidémie.

Le deuxième, créé par l'INSERM SC4 (Institut national de la santé et de la recherche médicale, Service commun n°4), est mis en place en 1989. Il s'agit d'un outil informatique s'intéressant aux personnes contaminées prises en charge à l'hôpital ainsi qu'au versant médico-épidémiologique de l'épidémie. En 1992, la fusion de ces deux systèmes d'information a donné naissance au **Dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine ou DMI-2**. Cet outil, propriété du Ministère de la santé, contient des informations sur des personnes vivant le VIH, suivies dans un CISIH.

► quelques caractéristiques

Il s'agit d'un outil centré sur la personne vivant avec le VIH, âgée de plus de 15 ans, suivie dans un service hospitalier utilisant le DMI-2 (CISIH) et ayant donné son consentement éclairé par écrit. **Les données saisies concernant la personne séropositive sont d'ordre médical, clinique et épidémiologique**. Le DMI-2 est installé dans 62 services hospitaliers répartis dans 29 des 30 CISIH.

► que contient le dossier d'une personne ?

Lors d'un premier rendez-vous (consultation ou hospitalisation) **dans un CISIH, un dossier est ouvert**. Il rassemble des données invariables telles que l'identification de la personne, le département de domicile, le sexe, le poids, la taille, le groupe de transmission, la date de la première sérologie positive, le nombre de CD4 et la charge virale, ainsi que les éventuels antécédents cliniques associés à l'infection par le VIH. L'ensemble de ces informations constitue le dossier de référence de la personne. Par la suite, **une fiche de suivi est réalisée à chaque consultation ou hospitalisation** (classique ou de jour), **ou si un événement clinique ou thérapeutique s'est produit, ou sinon au moins tous les 6 mois**. Cette fiche comprend des informations cliniques (infections opportunistes ou autres), biologiques (charge virale et taux de CD4 notamment) et thérapeutiques (antirétroviraux, traitements des manifestations cliniques, etc.).

► quelques chiffres

Le DMI-2 rassemble une cohorte hospitalière unique, soit une file active d'environ **96 000 personnes de 15 ans et plus**. Parmi ces personnes, près de 89 000 ont fait l'objet d'un recueil d'information au moins une fois sur une période de 10 ans pour la période du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2002. Figurent également dans la base **près de 2 millions de recours en hospitalisation et en consultation**.

Les informations contenues dans la base du DMI2 permettent sur le plan médical de **mieux cerner les personnes vivant avec le VIH**, d'évaluer les traitements, de proposer une inclusion dans un essai thérapeutique, etc. Les informations d'ordre épidémiologique assurent une **meilleure détermination des facteurs de risque** des pathologies associées au VIH et permettent de mesurer leur incidence. Elles assurent également l'évaluation de l'impact des traitements sur la maladie. Les informations d'ordre médico-économique permettent, entre autres choses, de **mieux cerner l'activité hospitalière**. Le DMI-2 constitue aussi une aide précieuse au pilotage de la politique nationale d'organisation des soins aux personnes infectées et à l'appréciation de leur accès aux soins. Cette base de données fait également l'objet d'exploitations ponctuelles et thématiques, citons le suivi des échappements thérapeutiques, la planification des besoins en dosage de la charge virale etc. Enfin les chiffres du DMI-2 **permettent d'alimenter nombres de publication** telles

que « les chiffres clés du sida et du VHC », le Retour épidémiologique clinico-épidémiologique (Rice) et d'**initier des projets de recherche** et des études scientifiques.

► les données sont-elles sécurisées ?

Au même titre que les informations se trouvant dans le dossier médical papier des personnes, **les données informatiques du DMI-2 sont soumises à la plus stricte confidentialité grâce à une procédure de sécurisation**. Ainsi, physiquement, le matériel informatique de saisie des informations devant alimenter la base de données, est entreposé dans un local spécifique muni de serrures spéciales ou d'un digicode. De plus, l'accès au logiciel est protégé par un système de mot de passe. Par ailleurs, les données transmises à la direction des hôpitaux et à l'INSERM pour des analyses au niveau national sont anonymisées avant envoi (retrait du nom, prénom et date de naissance) puis cryptées. Seules quelques catégories du personnel sont habilitées à utiliser ou à consulter le DMI-2. Il s'agit des techniciens d'études cliniques (TEC), dont la fonction a été créée avec l'avènement du DMI-2, et qui sont chargés du recueil de l'information, de la saisie des données et de leur analyse. Les médecins traitant du service où est implanté le DMI-2 et qui manipulent déjà les données papier des personnes, ont aussi accès à ces données. Les autres catégories de personnels (infirmières, secrétaires médicales, etc.) peuvent disposer d'une partie des données afin d'assurer la meilleure prise en charge possible aux personnes séropositives par l'entremise des TEC.

► un exemple les cardiomyopathies

Avec l'avènement des trithérapies, les personnes vivant avec le VIH ont vu leur risque de développer le sida diminuer, et leur espérance de vie s'accroître considérablement. Bien que des anomalies lipidiques aient été repérées avant la généralisation des multithérapies, l'action des inhibiteurs de protéase (IP) sur le métabolisme, en particulier les anomalies du métabolisme des lipides et les lipodystrophies, pourraient avoir un effet délétère sur le cœur.

Ainsi les trithérapies ont parfois étaient impliquées dans l'aggravation de maladie affectant les artères coronaires qui alimentent le cœur en oxygène et d'autre complications vasculaires. Cependant, l'impact des IP sur le risque coronarien et la survenue d'un infarctus du myocarde reste controversé.

C'est la raison pour laquelle une équipe de médecins et de scientifiques de Paris, Lyon et Strasbourg **ont analysé les chiffres concernant les affections cardiaques contenues dans la base du DMI-2**. Cette analyse avait pour but de mesurer l'action des IP sur l'infarctus du myocarde chez les personnes vivant avec le VIH, en prenant l'année 1992 comme point de départ. La prévalence des affections cardiaques observée chez ces

personnes, en fonction de la durée du traitement par IP, a été comparée à celle de la population générale. Les résultats indiquent que le risque d'affections cardiaques chez les séropositifs croît avec l'allongement de la durée de traitement par IP, alors que ce risque n'augmente pas chez les personnes traitées par les autres familles d'antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou INNTI). **Les facteurs de risques** d'affections cardiaques chez les personnes vivant avec le VIH peuvent être classés en deux groupes, **ceux qui sont la conséquence directe du traitement et ceux dont l'origine ne dépend pas des antirétroviraux**.

Le premier groupe de facteurs inclut les taux sanguins de cholestérol, de triglycérides et de glucose pour lesquels différentes études constatent le rôle majeur des IP dans la survenue de ces anomalies métaboliques. **Le deuxième groupe** de facteurs de risques des affections cardiaques regroupe l'âge, les prédispositions familiales et personnelles, telles que le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle. Cependant, en se basant sur les chiffres du DMI-2, l'âge apparaît comme étant un facteur indépendant du risque cardiaque. Par conséquent, il semble que la décision, par le médecin, de prescrire ou non un IP ne soit pas influencée par l'âge de la personne. Il en est de même pour les autres facteurs de risques cités, c'est-à-dire consommation de tabac, obésité et hypertension artérielle. Enfin, les résultats de cette étude montrent que plus une personne est traitée longtemps par inhibiteur de protéase, plus elle voit son risque de développer une affection cardiaque grandir.

► recommandations

Cependant l'augmentation de l'espérance de vie qu'apporte la mise sous multithérapie contrebalance clairement l'association des trithérapies à une augmentation du risque cardiaque. Les auteurs de cette étude préconisent donc que **le risque d'affection cardiaque soit désormais pris en compte par le médecin lors du choix de la trithérapie à prescrire, surtout si la personne présente d'autres risques cardiaques**. Il apparaît ainsi essentiel de déterminer les taux sanguins de cholestérol, de triglycérides et de glucose avant, et régulièrement au cours du traitement, de façon à diagnostiquer au plus tôt une anomalie si elle survient. De plus, si la prescription d'un médicament pour faire baisser le taux de graisse dans le sang est nécessaire, cette dernière doit impérativement prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec les antirétroviraux. De telles interactions médicamenteuses pourraient, par exemple, diminuer l'efficacité des antirétroviraux ou leur élimination de l'organisme.

Comme le préconise déjà le Rapport Delfraissy, **le suivi du risque cardiaque chez les personnes vivant avec le VIH soignées par IP se doit d'être attentif**. Par ailleurs, des études portant sur les INNTI doivent être menées afin de prouver clairement l'innocuité de cette famille antirétrovirale sur le cœur.

L'importance d'être observant

Être séropositif aujourd'hui signifie être malade à vie. Les antirétroviraux ne guérissent pas du sida, ils permettent seulement de contrôler la multiplication du virus. Et pour qu'ils puissent continuer à être efficaces sur le long cours, il est important que le malade respecte les prises du traitement qui lui a été prescrit.

► observance et virologie

L'étude sur l'observance, à trois ans, issue des données de la cohorte Aproco (sur le suivi des personnes mises sous antiprotéase) **montre très clairement le lien entre la non-observance et l'acquisition de résistances aux traitements.** Chez les participants qui sont observants à plus de 95%, huit sur dix sont en succès virologique. Pour les ceux observants à hauteur de 90-95%, 64% d'entre eux sont en succès virologique. A hauteur de 80-90% d'observance, ils ne sont plus que 50% à être indétectables. Enfin, avec des niveaux d'observance inférieurs à 80%, le taux d'échec virologique est extrêmement élevé.

L'observance est le principal facteur explicatif du succès d'un traitement. Plus on est observant, plus le succès du traitement est garanti. **Cependant, l'observance est difficile à maintenir dans la durée.**

► évolutions

Aproco a permis de mettre en évidence des variations fines au niveau de l'observance. Le pourcentage des participants ayant été hautement observants à quatre mois, un an et trois ans, reste relativement constant (on passe de 60% à 54%). Mais **ce ne sont pas les mêmes qui restent très observants tout au long des trois années de suivi.**

En effet, un quart seulement des participants déclarent avoir été observants à 100% durant les trois années et 10% des patients déclarent n'avoir jamais été très observants. En majorité, les personnes disent avoir été hautement observantes par période. Ce qui veut dire, et c'est très important, que l'observance n'est pas une caractéristique de l'individu. **L'observance est un comportement qui change en fonction des circonstances.**

► l'observance en début de traitement est essentielle

L'étude de l'observance dans la cohorte Aproco a montré **son rôle essentiel à l'initiation d'un traitement.** Le succès virologique après trois ans de traitement est de 65% pour ceux qui ont déclaré avoir été très observant pendant les quatre premiers

mois du traitement. Parmi ceux qui ont été modérément observants durant ces mêmes quatre premiers mois, 42% ont une charge indétectable au bout de trois ans. Enfin, seulement un tiers de ceux qui étaient non observants durant les quatre premiers mois du traitement ont une charge virale indétectable au bout de trois ans.

► au long cours

L'étude Aproco semble indiquer que le fait d'être hautement observant entre le 12^{ème} et le 36^{ème} mois n'est pas aussi important que lors des quatre premiers mois, c'est-à-dire à l'initiation du traitement. Trois catégories de participants se côtoient dans cette cohorte. Il y a ceux qui sur les trois années sont tout le temps hautement observants (entre 95 et 100%), ceux qui sont un peu non-observant (80%-95%). Dans ces deux premières catégories de patients, six sur dix maintiennent une charge virale indétectable au bout de trois ans. En revanche, parmi ceux qui sont observants en dessous de 80%, seulement quatre sur dix ont une charge virale indétectable.

► importance du lancement

Cette étude confirme que l'on peut apprécier l'observance de manière scientifique, simple et rigoureuse, et que la majorité des participants à la cohorte ne sont pas observants tout le temps ; l'observance change en fonction du temps. Par ailleurs, les analyses montrent que l'observance initiale joue un rôle majeur dans le succès d'un traitement à trois ans, tant sur un plan virologique que immunologique. Enfin, l'observance pendant la période de quatre mois qui suit l'initiation d'un traitement semble capitale pour la réussite de celui-ci. **C'est dire à quel point il est nécessaire de bien préparer cette initiation et de faire le choix des molécules les plus adaptées à son mode de vie.**

► précisions

Ces informations sont issues de la Réunion publique d'information (RéPI) que nous avons organisée le 7 avril 2004 et plus précisément de l'intervention du Dr Bruno Spire. **Un compte-rendu exhaustif est disponible auprès d'Act Up-Paris,** il pourra vous être demandé une participation aux frais d'envoi.

the importance of adherence

Being HIV-positive today means being ill for life. Antiretrovirals do not cure AIDS, but only allow us to control multiplication of the virus. In order for their efficacy to continue in the long term, it is important that person respect the treatment regimen as prescribed.

▶ adherence and virology

The study of adherence over three years, using data from the Aproco cohort (on the follow-up of persons placed under protease inhibitor therapy) very clearly shows the link between non-adherence and the development of resistances to treatment. Among persons who are over 95% adherent, eight out of ten are in virological success. Of participants who are 90-95% adherent, 64% are in virological success. At an 80-90% adherence level, only 50% have undetectable viral loads. Finally, for adherence levels below 80%, the incidence of virological failure is extremely high. Adherence is the main explanatory factor in the success of a treatment. The more adherent the person, the better the chances of treatment success. However, it is difficult to be adherent during a long time.

▶ evolutions

Aproco has made it possible to bring out the details of variations in levels of adherence. The percentage of participants having been highly adherent at four months, one year and three years remains relatively constant (ranging from 60% to 54%), but it is not the same persons who remain highly adherent throughout the three years of follow-up. Indeed, only a quarter of the participants report 100% adherence during the three years and 10% of the participants report never having been very adherent. The majority of persons say they were strongly adherent periodically. This means, and it is very important, that adherence is not a characteristic of the individual. Adherence is a behavior that changes according to circumstances.

▶ adherence at the start of treatment is essential

The Aproco cohort study of adherence has shown the crucial role it plays at the start of treatment. Virological success is 65% for those reporting high adherence during the first four months of treatment. Among those who were moderately adherent during these same first four months, 42% had an undetectable viral load after three years. However, only a third of those who were non-adherent

rent during the first four months of treatment had an undetectable viral load after three years.

▶ long term

The Aproco study seems to show that the fact of being highly adherent between the 12th and 36th months is not as important as during the first four months, i.e. during initial treatment. Three categories of participants emerge from the cohort. There are those who were always highly adherent (between 95% and 100%) during the three years, and those who were somewhat non-adherent (80%-95%). Within these first two participants categories, six out of ten maintained an undetectable viral load after three years. In contrast, among those whose adherence was below 80%, only four out of ten had an undetectable viral load.

▶ importance of beginning

This study confirms that adherence can be assessed scientifically, simply and rigorously, and that the majority of cohort participants are not adherent all the time; adherence changes with time. Moreover, analysis shows that initial adherence plays a major role in the three-year treatment success rate, with regard to both its virological and immunological aspects. Finally, adherence during the four-month period following the start of treatment seems capital for treatment success. That tells us how necessary it is to prepare the persons carefully for initiation of drugs that are the best adapted to his or her lifestyle.

▶ precisions

This information came out of the Public Information Meeting (R&P) that we organized last april 7 and more precisely of the intervention of Dr. Bruno Spire. A complete report is available at Act Up; you may be asked to contribute to shipping fees.

▶ are the dmi-2 data well protected?

As is the case for information in a person's paper-based medical records, computer data in the

DMI-2 are subject to the strictest conditions of confidentiality thanks to a security sys-

tem. Thus, physically, the computer equipment used for the entry of data destined for inclusion in

the database is stored in a specific locale equipped with special locks and a digital code. Moreover,

access to the software program is password-protected. Beyond that, data sent to the Directorate of

Hospitals and INSERM for national level analysis, are rendered anonymous before being transmitted

(removal of family name, first name and birth date) and then encrypted. Only certain categories of per-

sonnel are authorized to use or consult the DMI-2. Some are Clinical Study Technicians (TEC), whose

position was created with the introduction of DMI-2, and who are responsible for information collection,

data entry and analysis.

The treating physicians from the department where the DMI-2 is installed and who already handle

patients' paper records, also have access to these data. Other categories of personnel (nurses, medi-

cal secretaries, etc.) are allowed to obtain part of the data through the TECs, in view of ensuring the best

possible health care for HIV-positive people.

▶ an example:

the cardiomyopathies

With the arrival of tritherapies, people living with HIV

saw their risk of developing AIDS diminish and their life expectancy rise considerably. While lipid disor-

ders had been observed before the generalization of

mutlitherapies, the action of protease inhibitors (PI)

on the metabolism, especially with regard to disor-

ders of lipid metabolism and lipodystrophies, may

have a deleterious effect on the heart. **Indeed, tri-**

therapies have sometimes been implicated in the aggravation of disease affecting the

coronary arteries that supply the heart with oxygen, and also in other vascular complica-

tions. However, the impact of PI treatment on coro-

nary risk and the occurrence of a myocardial infarc-

tus remains controversial.

For this reason, a team of doctors and scientists

from Paris, Lyon, and Strasbourg analyzed statis-

tics from the DMI-2 database related to car-

diac disorders. This analysis aimed to measure PI

action on myocardial infarction among people living

with HIV, starting from the year 1992. The prevalen-

ce of cardiac disease observed in this population in

relation to the duration of IP treatment, was compa-

red to its prevalence in the general population.

Results indicate that the risk of cardiac disorders within the seropositive population increases with the duration of PI treatment,

but that this risk does not increase among people treated with other families of antiretrovirals (non-nucleoside reverse transcriptase drugs or NNRTI).

The risk factors for cardiac disease among people living with HIV may be classified in two

groups, those that are the direct consequen-

ce of treatment and those for which the cause is independent of antiretrovirals.

The first group of factors includes cholesterol, tri-

glyceride and glucose blood levels; different studies show the major role of the PIs in the development of

these metabolic disorders. The second group of risk factors for cardiac disease comprises age and

family and individual predispositions, such as tobacco use, obesity and arterial hypertension.

However, based on the DMI-2 figures, age appears

to be an independent factor for cardiac risk.

Consequently, it seems that the doctor's decision

whether or not to prescribe a PI is not influenced by

the person's age. The same can be said for the other

above-mentioned risk factors, i.e. tobacco

consumption, obesity and arterial hypertension.

Finally, the results of this study show that the longer

one is treated with a protease inhibitor, the more

one's risk of developing cardiac disease will increase.

▶ recommendations

However, the improved life expectancy brought

about by the use of mutlitherapies clearly outweighs

the association of tritherapies with an increased car-

diac risk. Therefore, the authors of this study recom-

mend that henceforth, **the risk of cardiac disea-**

se be taken into account by the doctor when

choosing which tritherapy to prescribe,

especially if the patient presents other car-

diac risk factors. It thus seems essential to deter-

mine cholesterol, triglyceride and glucose blood

levels before and on a regular basis during treat-

ment so as to ensure early diagnosis of any disorder

that may develop. Moreover, if it is necessary to

prescribe a drug to reduce the level of fats in the

blood, it is imperative that the doctor consider the

risk of drug interactions that may occur with antire-

trovirals. Such drug interactions could, for example,

reduce the efficacy of the antiretrovirals or hamper

their elimination from the body.

As already recommended in the Deffraissy Report,

careful surveillance of cardiac risk among people living with HIV and treated with PIs is a must.

Also, studies of NNRTIs should be carried

out in view of clearly proving the inoffensiveness of

this family of antiretrovirals for the heart.

dmi-2

the database

Created in 1992, the dmi-2 is one of the biggest databases in the world, which gives us useful information a posteriori and partly about the evolution of epidemic in France.

► background

In the early 1980s, when a new infectious agent, the human immunodeficiency virus appeared among the French population, it quickly became clear that there was **no existing tool that would enable close surveillance of the different characteristics of this disease**. The purpose of such a tool is to provide the medical milieu with the epidemiological data it needs to organize and ensure optimal development of health care for people living with HIV. In 1987, **HIV information and health care centers (CISIH) were created country-wide**. Among other tasks, they were to participate in the development and supervision of research in the epidemiological, clinical and medico-economic areas. To facilitate their operations, the CISIH were rapidly provided with two automated information systems.

The first, created in 1988 by the Directorate of Hospitals was DMI-1. It recorded data on hospital attendance (medical visits or hospitalization) among people living with HIV, and on the medico-economic aspect of the epidemic. The second, developed by INSERM SC4 (National Institute for Health and Medical Research, Service commun n°4), was set up in 1989 and was a tool focused on infected people treated in hospitals as well on the medico-epidemiological side of the epidemic. In 1992, the fusion of these two information systems resulted in **the Medical, Epidemiological and Economic HIV Register (Dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine) or DMI-2**. This tool, which is the property of the Ministry of Health, contains information on people living with HIV and followed in a CISIH.

► some characteristics

It is a tool concentrated on the person living with HIV, aged 15 and older, followed in a hospital department that uses DMI-2 (CISIH) and having given his or her informed consent in writing. **The data entered about the HIV-positive person are of a medical, clinical and epidemiological nature**. The DMI-2 is installed in 62 hospital departments distributed among 29 of the 30 CISIH.

► what does a person's dmi-2 file consist of?

At the patient's first contact (visit or hospitalization) **with a CISIH, a file is opened**. It records invariable data such as the person's identity, department of residence, sex, weight, height, transmission group, the date of the first known positive test for HIV, the CD4 count and viral load, as well as possible clinical antecedents associated with HIV infection. All of this information constitutes the reference file of the individual. Later, **a follow-up form is completed at each visit or hospitalization** (inpatient or day status), **or if a clinical or therapeutic event occurs, otherwise at least every six months**. The information recorded on this form is clinical (opportunistic or other infections), biological (viral load and CD4 rate in particular) and therapeutic (antiretroviral treatment, treatment of clinical symptoms, etc.).

► some statistics

The DMI-2 brings together a unique hospital-milieu cohort, i.e. an active file of about **96,000 people aged 15 years and older**. Information has been collected from nearly 89,000 of them at least once in the 10-year period between January 1st, 1992 and December 31, 2002. Also included in **this database are nearly 2 million instances of hospitalization and consultation**. The data contained in the DMI2 database facilitate a **better medical understanding of people living with HIV**, evaluation of treatments, and proposals for inclusion in clinical trials, etc. Epidemiological data ensure **more accurate determination of risk factors** for HIV-associated pathologies and enable the measurement of their incidence. Such data are also used in evaluating the impact of treatments on the disease. Medico-economic information allows, among other things, **a better measure of levels of hospital activity**. The DMI-2 also constitutes **a precious aid for steering national policy** concerning the organization of healthcare for infected people, and in evaluating their access to treatment. This database is also accessed for studies done periodically and on various topics, such as the study of therapeutic failures, needs planning related to viral load testing, etc. Finally, **DMI-2 statistics appear in numerous publications** such as "Les chiffres clés du sida et du VHC" ("Key statistics on AIDS and HIVC"), allow feedback of clinical-epidemiological data, and are used to **initiate research projects** and scientific studies.

under treatment). It is therefore particularly shameful for Gilead, which is donating the tenofovir and placebo for the trial has not also arranged to provide free antiretrovirals to participants who need them.

► **the cost of rumour**

If, because of the unethical nature of this trial, a lead for finding a molecule capable of preventing HIV transmission is abandoned, Gilead and the BCG Foundation will be responsible for having

destroyed this chance. If the information diffused when the trial is launched is not more transparent, the implications for prevention are likely to become apparent in the form of other victims.

Notably those who will become contaminated while taking tenofovir as a preventive agent on the basis of rumors. **For all these reasons; we ask that the trial stop immediately**, that the people already selected and found to be seropositive or who have become so since June 15 (start date of the trial in Cameroon) be offered comprehensive health care with medical follow-up, treatments for opportunistic infections and antiretrovirals if necessary. In the future; the design of this type of trial must be discussed with the patient associations in the host country. We hold Gilead and the BCG Foundation responsible for the lives of the women included in the trial.



If all precautions were taken with regard to prevention and supervision, it is certain that the trial would have to recruit a much larger study population so that a difference in contamination rates between the placebo and tenofovir groups would be statistically significant. From the viewpoint of this same concern for people's safety, **the human benefit/scientific benefit conflict is extreme**: is it not possible to test this product on a less vulnerable population than prostitutes who suffer the combined disadvantages of living in a country where access to health-care and treatment is limited, even non-existent, and practicing a risky profession, all of which is compounded by the poverty of Cameroon and the other countries involved in the trial?

The heart of the dossier is not so much an ethical/scientific conflict, as an

ethical/economic duel. In this sense also, if recruitment for the trial did not target a population already "forced" to take risks, it would be necessary to considerably increase the number of participants and consequently the cost of the trial... By holding this trial in Africa, Gilead and the BCG Foundation know that they will find a population that is vulnerable both materially and in terms of practices, women willing to let them carry out a trial at minimal cost. It is then, really a question of money and therefore, of the value of life. **For Gilead and the BCG Foundation, the life of an African has less value than that of a Westerner.**

► **when hypocrisy rhymes with economy**

The tenofovir DF trial expects to provide follow-up and access to treatment for sexually transmitted diseases (STD). This plan may appear generous. In fact, **it is nothing more than a means of building the prostitutes' loyalty and minimizing the risks of their dropping out**. Moreover, it so happens that follow-up tests are required for the scientific validation of the trial. **Setting the amount allowed for expenses at 2,750 Fcfa shows an extraordinary level of cynicism**. In fact, a rapid calculation shows us that this amount was figured to cover transportation expenses on the one hand (500 F for the taxi) and the prostitutes' lost income on the other hand (2,150 F for two tricks, minimal fee in Douala).

What will happen to prostitutes who are found to HIV-positive during pre-enrollment testing? We don't know, but we can imagine. In Cameroon, the promoter plans to refer women who become HIV-positive during the trial to the system of access to care and treatments set up in this country by NGOs and the government. **While it is true that in Cameroon, treatment access is less difficult than in other African countries, it remains uncertain**. It is estimated that one million people are infected with HIV, i.e. a prevalence of 15% (according to all of our interlocutors, this figure is an underestimate), and that 40,000 people are in urgent need of antiretrovirals (currently only 10,000 are



tenofovir inethical trial

Faced with an epidemic that is continually growing, the importance and urgency of effective, global and diversified prevention is one of the fundamental issues involved, on the same level as treatment access for all.

▶ a nucleotide in prevention

In this context of prevention, where only the condom has proved its efficacy, **it is essential, given the lack of short-term prospects for the discovery of a preventive vaccine and a relaxing of preventive practices, to develop research on effective products that are also well tolerated, easy to use and inexpensive.** In this area, there are several leads and trials have already been initiated... Microbicides raised great hopes but their results remain inadequate, to the point that their use, especially in countries of the South **raises serious ethical questions.** As for vaccines, their production remains problematic and complex. Since the end of the 1990s, laboratories have had anti-HIV molecules. Animal trials show that they could prevent transmission of the virus and encourage researchers to set up human trials.

▶ placebo versus tenofovir

This is the case of Gilead Sciences Inc. with its nucleotide analog tenofovir DF, for which **in vitro and animal trial results are promising.** An in vivo trial is being prepared and is planned to include **1 200 seronegative prostitutes in three countries (Cameroon, Nigeria and Ghana). Half of the subjects will receive tenofovir (one pill a**

▶ the end justifies the means?

The trial conducted by FHI in Cameroon, Nigeria and Ghana, financed by BBG with the logistic support of Gilead does not seem to us to provide a satisfactory response to all our questions.

Provision for psychosocial support and the means implemented to promote condom use are clearly insufficient, even ridiculous: only 5 counselors and one doctor for 400 prostitutes, no access to the female condom, despite it being much easier for the prostitutes to use in negotiating with their clients. However, scientifically speaking, cases of contamination are "needed" for the trial results to be "interesting".

day, and the other half will be given a placebo with the same appearance as tenofovir but lacking the active substance. At the end of the 12-month trial period, a comparison **will be made of the number of prostitutes having become seropositive in each of the two groups,** in order to determine whether tenofovir is effective in preventing HIV infection. Based on the preliminary results of in vivo animal trials, there is already a parallel market in the United States for tenofovir used in prevention.

The Bill and Melinda Gates (BBG) Foundation offered a grant of 6.5 million dollars to Family Health International (FHI) to launch this clinical research project. For its part, Gilead will supply the product and placebo free of charge. A preventive trial of the same type obtained a subsidy of 3.5 million dollars from the Center for Disease Control (CDC) to test tenofovir in the gay communities of San Francisco and Atlanta.

► what centers are available?

The list provided here shows the centers that have made a declaration of operations with regard to MAR treatment of HIV-positive persons and that are in fact operational. Other centers accept only those couples in which one or both partners have hepatitis. To obtain the list of these centers, contact us (traitements@actupparis.org).

In France:

- Lyon : CHU, Département de médecine de la reproduction, Hôpital Edouard Herriot, responsable : D' Guérin, tel. 04 72 11 77 60 ;

- Marseille : Clinique Bouchard, responsable :

D' Roulier, tel. 04 91 16 79 00 ;

- Nancy : CHU Unité d'AMF, clinique et biologique,

Maternité régionale de Nancy, responsable :

D' Barbarino, tel. 03 83 34 43 15 ;

- Paris : Hôpital Cochin, Hôpital St Vincent de Paul,

Hôpital Necker, Centre d'AMF, responsable :

P' Jouanet, tel. 01 58 41 15 41 ; Hôpital Pitié-

Salpêtrière, Service AMP/Maternité, responsable :

D' Poirot, tel. 01 42 17 77 21 ; Paris Hôpital Bichat-

Claude Bernard, Centre d'AMF, responsable :

D' Devaux, tel. 01 40 25 88 84 ;

- Strasbourg : Centre médico-chirurgical et obstétr-

cal SIGHCUS, responsable : D' Ohl, tel. 03 88 62 83 10 ;

- Toulouse : CECOS Midi-Pyrénées, Hôpital Paule

de Viguier, responsable : D' Bujan, tel. 05 67 77 10 17.

Abroad :

- Belgium : CHU St. Pierre, Service PMA, Rue haute

322, 1000 Bruxelles.

- Great Britain : Chelsea & Westminster hospital,

Assisted Conception Unit, 369 Fulham Road, London.

► what are the conclusions ?

The provision of this kind of treatment is a success, especially for those couples who manage to realize their wish to have a child thanks to these techniques. **Several limitations exist, however**: some couples cannot have access to these techniques, particularly because they do not meet virological or biological criteria or because their country of residence does not offer access to these techniques which are, as we know, costly and require previously established access to treatment. **woman is HIV-positive**: In two of the main centers that accept HIV-positive women for MAR, 64 couples have already completed at least one treatment cycle. At Cochin (Paris), 40 couples have undergone 56 cycles of IUI and 22 cycles of IVF or ICSI. 10 viable pregnancies have been obtained (of which 2 are twin pregnancies), and 6 children have already been born. In Strasbourg, 24 couples have undergone 4 cycles of IUI and 39 cycles of IVF, 8 viable pregnancies have been obtained, and 7 children have been born. All children born are HIV-negative.

indications, the team will suggest the MAR approach. The technique chosen will depend especially on the fertility assessment. However, there is another factor that complicates treatment of couples in which the woman is HIV-positive. In fact, the teams try to avoid twin pregnancies, which are undesirable among HIV-positive women. Because of the increased obstetrical complications involved, twin pregnancies raise the risk of mother-to-child HIV transmission. Thus, the case is thoroughly reviewed in view of adapting the treatment options to this additional risk (implantation of a single embryo, weaker stimulations, etc.).

When both members of the couple are HIV-positive,

MAR is proposed either because of infertility within the couple, or because the couple expresses a preference for MAR to avoid compromising their policy of systematic prevention, or to avoid the risk of secondary contamination of the other partner. The technique proposed depends especially on the fertility assessment.

► what are the preliminary results?

Since the decision of May 10, 2001 came into effect, more than 400 couples have turned to the different centers that had set up facilities for the treatment of couples through MAR. The organization of MAR facilities is too recent to allow a complete and exhaustive report, but it is already possible to state that over 2/3 of couples may hope to realize their parental projects and that to date, no case of infection of the child has been reported.

Results of treatment of couples where the man is HIV-positive:

Preliminary results show a satisfactory success rate. Thus, at Cochin, about 150 couples were accepted for treatment (this number includes couples who had been treated within the framework of the NCO protocols, see Protocols n° 11), and treatment led to 86 pregnancies, with about a third occurring after a single MAR intervention. As of now, 35 children have been born. Similarly, in Strasbourg, about 60 couples have been treated, resulting in nearly 40 pregnancies, of which about half occurred after a single MAR procedure. All of the children born are HIV-negative.

Results of treatment of couples in which the woman is HIV-positive:

In two of the main centers that accept HIV-positive women for MAR, 64 couples have already completed at least one treatment cycle. At Cochin (Paris), 40 couples have undergone 56 cycles of IUI and 22 cycles of IVF or ICSI. 10 viable pregnancies have been obtained (of which 2 are twin pregnancies), and 6 children have already been born. In Strasbourg, 24 couples have undergone 4 cycles of IUI and 39 cycles of IVF, 8 viable pregnancies have been obtained, and 7 children have been born. All children born are HIV-negative.

medically assisted reproduction

The third session of the National Days devoted to the topic “The Desire for a Child and HIV” was held last May 6 and

of May 10, 2001 came into effect, allowing seropositive or sero-discordant couples access to medically assisted reproduction, it was time to make an assessment of the treatment programs offered to these couples.

Do the centers function satisfactorily? Are the techniques reliable and adequate? Are the desired results obtained (absence of contamination of the non-infected partner and child, pregnancies, etc.)? Since it is impossible to present an exhaustive evaluation of the whole range of interventions, this will be a rapid assessment of the treatment of couples where one or both are seropositive for HIV and/or the different types of hepatitis.

► What sort of access for the couples concerned?

In order to be accepted for MAR, couples must satisfy a number of criteria set out in the decree of May 10, 2001. They are reminded of these criteria during their first meeting with the team at the center where they will receive treatment. - to be a stable couple, married or having lived together for more than two years; - to take part in interviews with the team psychologists in view of evaluating the couple's parental project; - to be committed to systematically protected sexual activity throughout the MAR period. During this first appointment, couples are also cautioned that a residual risk of contamination (of the child and woman) exists, even though no case has been reported to date. For this reason, they are advised about risk-free alternatives, such as donor sperm insemination

When the man is seropositive for HIV-1, he must also meet the following criteria:

- to be regularly followed, whether under treatment or not, and without disease progression;
- to have obtained two CD4 counts of more than 200/mm³ in the previous four months;
- to have a stable plasma viral load, with no increase exceeding 0.5 log during the four previous months. The woman must be HIV-negative during the two months preceding the application and at the time of acceptance for treatment. She will moreover undergo follow-up blood tests at two weeks, three and six

► What reproduction techniques are used?

When the man is HIV-positive and the woman HIV-negative, avoidance of any risk of transmission requires recourse to one of the MAR techniques. Beforehand, the sperm collected at the laboratory is tested for the virus. The sperm is separated into two fractions, one of which is immediately frozen for later use during MAR procedures. The second is used to test for the virus: a viral load test is done on the seminal fluid and on mobile sperm cells that are then centrifuged and washed. A last viral load test is done on this final fraction, and the frozen fraction is used only if this last test is negative. If it is positive, that does not mean that the couple is denied access to treatment, but it is necessary to start over with a new sperm sample. Then, the team orients the couple towards one of the three MAR methods (intra-uterine insemination (IUI), in-vitro fertilization (IVF), or fertilization with intracytoplasmic sperm injection (ICSI), depending on the fertility assessment and the sperm quality.

When the woman is HIV-positive and the man HIV-negative

, the treatment program will generally begin with some attempts at artificial insemination by the husband/partner (unless there are contra-indications, such as age, fertility problems, etc.); Artificial insemination by husband or partner. The propitious moment corresponds to the last low temperature day on the temperature chart, between the 12th and 14th day for a 28-day cycle. The sperm is collected by the man, either by masturbation (clean container, for example the small, sterile sample containers sold in pharmacies), or during intercourse with a special non-spermiocidal condom. The injection of sperm into the back of the vagina must be done without delay using a syringe or plastic pipette, and the woman must be lying down, with the pelvis slightly elevated. It is also advisable that she maintain this position for fifteen minutes. When several attempts to use partner insemination have been unsuccessful, or when there are contra-

(read the Defra/ISSY Report) and stress the importance of gynecological follow-up for HIV-positive women. Too often, infectiousologists do not even think of this. Among the known side effects of certain antiretrovirals, mitochondrial toxicity is starting to be the subject of more and more documentation. It is a question of the toxic effect of a class of antiretrovirals, the reverse transcriptase inhibitors in particular. The direct consequence of this mitochondrial abnormality is acidosis. This type of effect has been observed twice as often among women as among men.

► what we learn from menopause

To answer all these questions requires that when research is planned, specific questions be formulated for women and that studies targeting only women be organized. The failure to grasp the specificity of women shows a persistent asexual approach to AIDS, and to its medical care in general, even if efforts have been made. There is a sort of compartmentalization, as if a woman's body were cut into pieces. The example of a possible interaction between treatments for HIV and substitutive treatments for menopause show that at the end of the day, we do not know what can happen. Without research focusing on this period when a woman's body undergoes change, it will be difficult to differentiate what to attribute to menopause as opposed to the side effects of anti-HIV treatments. It should be mentioned that non-representation of women in clinical trials holds true whatever the drug, which is beginning to cause problems in the area of cardiovascular diseases in particular. The particularity of treatments like HRT (Hormone Replacement Therapy) is to have been marketed and used without any clinical trial having been done beforehand. Moreover, at this time, substitutive monotherapy for menopause is a subject of heated debate because a recent study highlighted the risks, notably of breast cancer, but also vascular risks. Treatment indications are therefore in the process of being restricted. In general, and for easily understood historical reasons, these medicines came onto the market to prevent very bothersome effects such as hot flashes and nocturnal sweating. It was only later that studies were carried out and indicated that these treatments had interesting properties, but without ever demonstrating them scientifically, given that research was not pursued. It is only recent studies that have proven that unfortunately, the effects are not as expected, except for osteoporosis, for which treatments seem to work well.

► co-infection

HIV was identified in 1983, and 10 years later in 1993, the hepatitis C virus was discovered. Concerning co-infection also, women have been forgotten in every area: screening, research and treatment access. With regard to hepatitis B, nothing has yet been done, whatever the population concerned. The results of two important studies on hepatitis C will soon appear. Patients with co-infections have two serious diseases to manage, while lacking adequate information. Antiretrovirals are eliminated by the liver and for now we have had very little experience with them over time; for Peg Interferon, we have had only 3 years. What is going to happen? This area of research is becoming organized and concerns an immense population around the world; it should take feminine specificities into account.

► women from South

In Africa, most HIV-positive people are women. Take Burundi as an example, where 60% of the people who come to the associations are women and of these, between 70% and 90% are women living in precarious social and economic conditions. When treatment becomes available, they are generally the first to be selected; yes, we are still at the stage of selection for treatment access. When these women arrive and are placed under treatment, they usually have a poorly functioning immune system, with very few CD4 cells. As they have never taken medicine before, they respond quite well and very quickly to treatment. Thus, clinically the situation becomes very acceptable, with an undetectable viral load and the CD4s increasing form less than 200 to over 700. But at this point, these women are talking about coping with their self-image problems, the regard of others, they are uncomfortable with themselves and don't feel right especially because of lipodystrophies. During this Forum, they told us that in their countries there were not many women under treatment, but that they would like to benefit from research advances from the North because research in the South is not generally a priority for their governments. However, when research has been done, all the studies conducted in the so-called poor countries provided a wealth of information. The people affected need to know more about treatments and their side effects and they, like women in the North, want information.

► notes

- * Food & Drug Administration, the equivalent of AFSSaPS in France.
- * Contrary to problems of hypertrophy, the mechanisms and treatments in question would not be the same).
- * Study conducted by Homayoon Faradegan de Baltimore.

can transform the bodies of HIV-positive women. Increases in cholesterol and triglyceride levels bring the risk of cardiovascular problems. In addition, it has been shown that women living with HIV lose the natural protection against these problems that women usually have until menopause.

Thanks to treatments, some women will perhaps manage to reach old age, but what will happen at menopause? What may be the consequences of the accumulation of hormonal disturbances if causes added to the hormonal disturbances arising directly from undesirable side effects of treatments? We know that osteoporosis affects women at the time of menopause but that it is also one of those treatment side effects (it appears among HIV-positive men and at a relatively young age). Trials have been carried out on osteoporosis among women in general, on osteoporosis among HIV-positive men, but interest is barely starting to appear in the osteoporosis of HIV-positive women.

The virus itself does not have the same effects on women as on men. Starting in 1998, a cohort study* showed that a viral load two times smaller than that of a man had the same impact on progression towards disease. These results were verified in 2001. During all the time that treatments were initiated based on a viral load threshold, this specificity was never taken into account. Since then, recommendations for initiating treatment have changed. They are to be based more on CD4 rates, but previously no attention was given to this difference between men and women. Shouldn't the idea have been considered that women should start treatment earlier than men?

► unknown hormones

We know the importance of hormones for a woman's cycle. It suffices to see the disturbances that occur when something is wrong on the hormonal level. Nevertheless, we are left up in the air. **We would like to have regular testing of hormone balance.** This is refused because it is not a priori considered necessary. Thus, these disorders are often left unexplained; perhaps they are due to pre-menopause or a premature menopause caused by treatments. While women know they will not be taken into consideration in general as women, they say they want to trust their intuition in listening to their bodies. There are things that they are aware of, which doctors seem to view as unlikely, but women know better. They have to systematically point out that they are women and doctors should be aware of this.

► between weight and doses

Generally in clinical trials the participants' weight is not considered, but researchers take as given an average weight of 75 kilos. This rule that is meant to apply generally cannot apply to all medicines and molecules and the way they are metabolized. Furthermore, concerning HIV, dosage studies

have not necessarily been thoroughly done because of needs as urgent as they are vital. It is easy to see that for certain medicines, either the marketing authorization should be delayed to allow good studies based on plasma levels, or prescription should be allowed more rapidly while developing true post-marketing authorization studies. The latter are unfortunately either very little developed or even biased by the pharmaceutical firms. The typical example of AZT illustrates the difficulty of gaining access to new molecules. At the beginning very high doses were given, but currently it is recommended that they be much lower. This work must continue since it is obvious that in dealing with HIV pathology, there are still medicines being used at non-optimal doses for both women and men.

► anthropology

Another example is the Fosivir study. Its purpose is to determine if the action of Fosamax®, an effective anti-osteoporosis drug has the same effect among HIV-positive people. The study was to include women as 30% of the population. When asked the reason for this figure—because it is unusual to see the percentage of women participants so clearly stated in a protocol—the study coordinator responded, **“that they had to be included, otherwise the associations wouldn't be pleased, but the data gathered couldn't serve to measure drug efficacy among women”.** Not only does this response leave us puzzled, it also makes us worry about the lack of competence of a researcher who conducts a study without knowing all its evaluation criteria. The methodologist of the study was able to explain to us that given the inclusion criteria related to duration of HIV-positive status, there are 30% of women who are concerned. “That is representative of the epidemic as it is”. What is done in this study is a separate analysis. The participants concerned are pre-menopausal women. There are reasons to believe that the efficacy of treatment might be different, hence the need to analyze data for men and women separately. It was with this in mind that the protocol was designed.

Although it is now known that cardiac problems increasingly affect women living with HIV, a recent study of the physiology associated with cardiac problems failed to include a single woman. When we commented on this lack of logic to the study coordinator, he replied: “It's simple, initially the study was to have a male arm and a female arm. Because of a shortage of available funds, we chose to limit the study to men” No comment.

► others side-effects

Concerning gynecological infections in HIV-positive women, they are very difficult to treat, recur frequently and are often directly linked to immune deficiency. This is true of genital candida, genital herpes and papilloma virus infections, which if improperly treated can lead to cervical cancer. Recommendations for this kind of follow-up exist

can transform the bodies of HIV-positive women. Increases in cholesterol and triglyceride levels bring the risk of cardiovascular problems. In addition, it has been shown that women usually have until menopause.

Thanks to treatments, some women will perhaps manage to reach old age, but what will happen at menopause? What may be the consequences of the accumulation of hormonal disturbances if causes added to the hormonal disturbances arising directly from undesirable side effects of treatments? We know that osteoporosis affects women at the time of menopause but that it is also one of those treatment side effects (it appears among HIV-positive men and at a relatively young age). Trials have been carried out on osteoporosis among women in general, on osteoporosis among HIV-positive men, but interest is barely starting to appear in the osteoporosis of HIV-positive women.

The virus itself does not have the same effects on women as on men. Starting in 1998, a cohort study* showed that a viral load two times smaller than that of a man had the same impact on progression towards disease. These results were verified in 2001. During all the time that treatments were initiated based on a viral load threshold, this specificity was never taken into account. Since then, recommendations for initiating treatment have changed. They are to be based more on CD4 rates, but previously no attention was given to this difference between men and women. Shouldn't the idea have been considered that women should start treatment earlier than men?

► unknown hormones

We know the importance of hormones for a woman's cycle. It suffices to see the disturbances that occur when something is wrong on the hormonal level. Nevertheless, we are left up in the air. **We would like to have regular testing of hormone balance.** This is refused because it is not a priori considered necessary. Thus, these disorders are often left unexplained; perhaps they are due to pre-menopause or a premature menopause caused by treatments. While women know they will not be taken into consideration in general as women, they say they want to trust their intuition in listening to their bodies. There are things that they are aware of, which doctors seem to view as unlikely, but women know better. They have to systematically point out that they are women and doctors should be aware of this.

► between weight and doses

Generally in clinical trials the participants' weight is not considered, but researchers take as given an average weight of 75 kilos. This rule that is meant to apply generally cannot apply to all medicines and molecules and the way they are metabolized. Furthermore, concerning HIV, dosage studies

state general women and aids

Among the demands made by HIV-positive women, their claim to a real place in research remains by far the most important. Proof is in the number who participated in the workshop "living through disease, treatments and secondary effects" as well as the interest shown in this subject by doctors (who are still mostly women) They attended in force that Sunday March 7 for the first General Forum on Women and AIDS organized by the associations Act Up-Paris, Aides, Le Kiosque, Le Planning and SIS.

► out-of-date-measures

Even though more than half of the people living with HIV in the world are women, their physiological differences have only just begun to receive attention. Up to now, women have been "interesting" in terms of research only with regard to mother-child transmission, where impressive results have been obtained. On the average, **women represent only 20 % of clinical trial participants**. Reaching even this very inadequate level of representation took until 1987, when the FDA* recommended that pharmaceutical companies include women in clinical trials. Until then, they had been excluded for various reasons: risk of pregnancy and toxicity for the fetus, concern about the misleading results that might occur because of hormonal fluctuations during their menstrual cycles, or because of possible interactions with oral contraceptives. Today, we have the impression of being at the same point. The excuses given by pharmaceutical companies are still the same, with the risk of endangering HIV-positive women because **clinical studies take the female population into consideration in an incomplete manner**. For us, there is absolutely no justification for this attitude. Quite the contrary.

► a sexist methodology

During this workshop, the question was raised repeatedly as to whether it would really be so much more complicated to plan for a male and a female group in a trial and to then analyze the results by sex. Certain current trials dealing with the possible ways of improving problems of lipotrophy have shown that **the extent and type of atrophy are not necessarily the same for men and women**. Statistically, women seem less affected than men because one must consider the differences in fat distribution depending on sex. **Trials conducted in this area are stratified in this sense**. It is only in this case that research gives itself the means to observe separately what happens among both men and women, and only when it seems both useful and simple to do so. It is obvious that this is an issue that researchers should raise systematically. **This essential question is not raised with each trial, and indeed it very rarely appears in the protocols for clinical studies**. That brings up a truly basic problem since research does not produce results that might provide information on the specificities of women, or when it does, it is accidental. If this effort is not made, we will be obliged to keep on living with the risk of receiving overdoses of treatments calibrated for men. **When dosage is not properly adapted, it leads to an increase in undesirable side effects that no one will take into account, leaving us to discover and suffer from them**. Some doctors manage to modify the treatments themselves, case by case.

► some differences exist yet In many trials, the specificities of women are rarely studied as such, although they have many consequences. **Side effects of treatments can disturb our hormonal balance and cause disorders of lipid metabolism**. The lipodystrophies resulting from these disturbances of fat distribution

research is a waste of time and means. At this time, there is no European structure able to coordinate vaccine research.

► Importance or public research

While we are aware of the excellence of French research, we are also aware of its weaknesses. Thus research in therapeutic chemistry is lacking in France. **That is why it is indispensable to develop powerful European public research that will guarantee our independence faced with industry leaders** and other American pharmaceutical companies and provide coordination and promotion of projects.

The structures that would be established could manage a large European budget and on the CAP (Common Agricultural Policy) model, establish a Common Research Policy (CRP).

► Representation of people living with aids

Currently, the European "patients' forums" that are supposed to represent the interests of HIV-affected people seem to us rather devoted to private interests. Subsidized by pharmaceutical groups, they do not ensure proper representation. We believe it is necessary to set up a European fund that would allow the birth of a European federation of patients.

► This patients' federation should be organized by pathology: that way we would have a group representing people living with a viral hepatitis, another of people living with HIV, etc. The members of these groups should come from national associations of affected people and be careful

not to fall into the trap of professionalization of patient representation. They would be called on to collaborate with European research bodies.

Treatment Research group) or to CHV (Viral Hepatitis Collective) in the fight against AIDS or hepatitis infections. They can thus hope to more effectively develop a partnership with researchers.

Furthermore, it seems that one must be suspicious of overly complex organizations that do not allow affected people to be heard. While the experience with ANRS is enriching for us, dealing with INSERM on the contrary acts as a deterrent because of its technocratic and opaque nature.

Finally, we are possibly in favor of a decentralized management of means organized around university campuses if, and only if, our representation is guaranteed by an identified interlocutor. **We do not want a useless administrative layer added to those that already exist.**

► Financing

We want a law of means programming that provides protection from budgetary fluctuations. High quality research is research for which financing is planned in terms of five or ten years. We no longer want to see ANRS budgets dry up from one year to another so that it is obliged to sacrifice a call for HIV-related bids for the year 2004. **The jeopardizing of means is a fragility factor that harms society and sick people in particular.** It is the financial crisis that has nourished the crisis of recognition and identity of French research.

► Privatisation

We hope not to see public research sacrificed to benefit private industry agendas. We know from experience that the financial policies of private enterprises do not necessarily meet the needs of patients. We sometimes have had to engage in a battle of wills with industrial groups to make them recognize simple rights (the right to health of access to medicines). Private industry policies and intentions often remain secret and patients find themselves deprived of prospects that concern them above all. The autonomy of France and Europe with respect to public research must be guaranteed.

► Coordination and

We suggest the creation of European bodies responsible for the coordination of research projects.

The missions of these bodies would be precisely defined (by research area for example: biomedical research, agronomic research, etc.).

Take the example of HIV vaccine research. Currently, several actors are involved in France and Europe: ANRS, IAVI (International Aids Vaccine Initiative), Eurovac, etc. The stated objective of IAVI is to collect a maximum of funds to find a preventive vaccine. One of the objectives of ANRS is to have French researchers work on the preventive vaccine, to promote French research.

We deplore the fact that ANRS and IAVI do not communicate with each other because duplicate



and the Senate last April. It should be definitive-ly validated during this month of July 2004. The goal of our workshop "Patients as actors in research" was to arrive at proposals that could ensure entry of HIV-affected people into the structures to be established for research evaluation, orientation and decision-making.

► Missions et objectives

The patient associations participating in this workshop now accomplish three main missions: - they provide support and relay information to patients;

- they practice ethical oversight by taking on the tasks of analyzing research protocols and informational materials provided to participants; - they try to put assert the needs of affected people, which has contributed to the definition of various research topics. There are many examples of sensitization of researchers to patient needs (HIV-viral hepatitis co-infections, lipodystrophies, involvement of women in clinical trials, etc.).

It seems particularly important to us at this time that the reorganization of research will grant patients their due place, in order to respond to the needs expressed by society.

► democracy

Our society has changed and its aspirations must be heard. Citizens want to appropriate knowledge for themselves, as shown by the worldwide success of the Internet. Mechanisms for participating in the world of voluntary associations must be developed, notably when the time comes for scientific budget decisions.

These mechanisms imply the deployment of means: representatives of affected people must have access to training programs and information that will enable them to gauge the stakes involved in different choices. Might it not be possible to envision "ongoing training" allocations, thus providing representatives with the means to acquire advanced relevant knowledge?

► Information

The transparency of basic and biomedical research must be guaranteed. Research protocols kept secret and opinions on research ethics hidden from the public can only engender suspicion and defiance. It must be possible to easily consult a database of biomedical research in progress or completed. It must contain all the details necessary for scientists, populations and HIV-affected people to be informed. Patients want to be able to consult the information available to researchers: **the diffusion of information cannot be limited to simple sensitization.** This would create a divide with the scientific community on one side and the rest of society on the other.

► Independence

A competent authority should be able to supply complete research protocols at the request of associations. This independent body would also be competent to judge conflicts concerning the diffusion of information to associations.

Today, the promoter of a research project may refuse to distribute a protocol, which remains his property, using industrial secrecy to justify the refusal to make it available. Until now, the efforts of patient associations to soften this arbitrariness have been in vain. We would have hoped for an independent body capable of issuing an expert opinion to judge the validity of this argument. The associations respect the liberties of the promoters but they also consider it legitimate to know the contents of a research protocol that involves patients, or at least the reasons for denial of access to these protocols. Any refusal may be understood as an attempt to hide certain aspects of the protocol and as a violation of scientific ethics.

► visibility

We hope that research will be endowed with simple, functional structures providing public statements of clear objectives and means of research, and with easily identifiable interlocutors. In some publicly stated positions it is envisaged for example, to eliminate the National Agency for AIDS Research (ANRS). It seems to us more pertinent to show how the existence of an agency with means such as the

ANRS has fostered a judicious and interesting collaboration between patients and researchers. - The agency provides a dynamic research environment in the fight against HIV and the different types of hepatitis: - A real partnership with patient associations has been able to develop. - ANRS has integrated the model of semi-competitive partnership (example: partnership with the Pasteur Institute). - ANRS allows for multidisciplinary research (hard sciences and human sciences). - ANRS coordinates research projects so as to avoid duplication.

- ANRS has facilitated the creation of networks of research centers: a fundamental research network and a clinical research network. When a clinical trial is accepted at ANRS, all of the research centers of the network may participate, which facilitates recruitment of participants. The existence of the networks justifies the harmonization of evaluations while the trials are in progress. We encourage the constitution of "theme-based agencies" by pathology, modeled on ANRS. With this type of structure, we benefit from having a single interlocutor within the same family of pathologies. Faced with these agencies, patient associations are encouraged to federate, similarly to TRT-5 (an HIV



pwa as actors in research

During the months of April and May 2004, different associations that are members of TRT-5 (Treatment and Research) and CHV (Viral Hepatitis Collective) met to produce an inter-association contribution within the framework of the national debate on the reorganization of French research.

► **after the mobilisation**
 Since February 2004, French researchers have been protesting against the reduction of public budgets. In response to the protest movement, the French government has accepted the idea of a national consultation on reorganization of French research, which will culminate in a law on adapt research structures to contemporary challenges. **This national debate is organized through workshops.** In France, people living with HIV and brought together through TRT-5 and CHV have participated in order to orient the debate and have facilitated a workshop organized around the theme: "patients as actors in research". **We shall present here a summary of the main points** of this workshop.

Our action is part of a **dynamic process of extending the Denver Principles**, which constitute one of the first acts of association activism by people with AIDS. It is useful to analyze the experience acquired over some fifteen years in the fight against AIDS to draw conclusions that may be applied to other pathologies (expression of patient needs and rights, partnership with research organizations, etc.). Our initiative aims to ensure that the principles allowing HIV-affected people to be "actors in research" are written into the law.

► **In help for the legislative**
 The discussion is on the one hand follows directly from the debate resulting in the law on patient rights of March 4, 2002, and on the other hand is parallel to the ideas elaborated by patient associations on the occasion of the public health bill.

– **The patent rights law of March 4, 2002** placed patients at the heart of the health system, recognizing their role as actors within this system.

– The law related to public health policy leans in the same direction: the participation of representatives of health system users in evaluation bodies (Committees for the protection of persons, CPP) **was recognized by the National Assembly**

[edito]

One of the founding slogans of Protocoles is "information=power" expressed later as "ignorance is your enemy" and "knowledge is a weapon". Our starting point was our wish to produce a brochure of therapeutic information for patients. Producing clear and exact information is the raison d'être of the work of the T&R commission when it is a matter of writing our newspaper. We know how important this kind of information is in managing a disease of a thousand facets that as years go by takes on new faces. Information equals power over one's disease. But as activists, this information also gives us the power to fight against other adversaries than the virus. Thus, we often conflict with the large pharmaceutical firms who, in their communications, promote the interests of patients, whereas the most important goal for them is to develop the economic dividends of their molecules, before developing their therapeutic value. The example reported in Prescrire last April perfectly illustrates the reasoning behind our slogan. In 2002, le Butilleti Groc, an independent Spanish bulletin of information on medications published an article criticizing the methodology of two trials dealing with an anti-inflammatory molecule and stressing the already known cardio-vascular risks (the FDA, EMA and the Spanish Drug Agency having pointed out in their respective registration files this aspect of the treatment). The title, "the so-called advantages of celecoxib and rofecoxib: scientific fraud" did not please. The firm, Merck Sharp & Dome, following several fruitless attempts to pressure the editorial staff, filed a suit that it just lost last February.

Although Act Up is accustomed to the methods of these firms at the international level, notably that of blocking access to generics in the countries of the South, this type of action leaves us flabbergasted. Certainly these firms exist to make profits, but the products they sell are not consumer products like others. On the scale of values, we expect these industry leaders to place scientific honesty before a profit motive. The debates on direct advertising to individuals for treatments requiring prescription (read Protocols 22 and 25) that were held in 2002 and 2003 in the framework of European medication reform made it possible to clarify these matters. As a reminder, we have escaped - at least momentarily - the possibility of the pharmaceutical industry being able to address the sort of advertising they call "promotion" or "information" directly to the general public (thereby increasing profits). This idea, submitted by the pharmaceutical lobby has been presented to the commission of European communities by the General Directorate... of Enterprises (so logical in the context of a reform concerning medications in Europe!) The Collectif Europe and Medication, composed of associations of patients, and of consumers and independent magazines was widely mobilized to fight against this proposal and to advance the interests of patients.

[summary]

- 2 paper pwa in research
- 5 paper women and aids
- 8 paper hiv and desire for a child
- 10 paper ténofovir trial
- 12 paper dmi-2
- 14 paper adherence

Act Up-Paris

where is the \$70 billion per year promised

ACCESS FOR ALL