

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 APROCHART
ZOOM
- 5 ESSAIS VACCINAUX
ZOOM
- 7 AGOURON
DOSSIER
- 10 METHADONE ET INTERACTIONS
- 14 BREVES
ZOOM
- 15 GENOTYPES
ZOOM
- 16 PREVEON
DOSSIER
- 17 OSTEOPOROSE OSTEONECROSE
- 20 TABLEAUX
- 22 GLOSSAIRE
- 24 LE NERF DE LA GUERRE

[édito]

Guerre aux labos - Acte 1 : Décembre 1999. L'industrie pharmaceutique a une dette envers nous. Il faudra qu'elle la paye. C'est avec ce mot d'ordre que nous avons appelé à la manifestation du 1er décembre dernier. Act Up-Paris exige des laboratoires la mise à disposition de nouvelles molécules pour les malades en impasse thérapeutique et la mise en place d'une tarification adaptée pour les pays en développement.

Guerre aux labos - Acte 2 : Janvier 1999. Appel au boycott des produits de Abbott, Trimeris/Roche, Gilead-NexStar, Pharmacia & Upjohn.

Les malades du sida en échappement n'intéressent personne : ni les labos, ni les pouvoirs publics, ni les médias : ils sont si peu nombreux. 10% des personnes traitées, cela ne représente qu'environ 8000 malades en France (50000 en Europe). Pas assez pour déclarer l'urgence. **Pourtant l'urgence est là.** Aujourd'hui, la plupart des séropositifs du Nord sont sous traitements. Mais à quel prix ? Traitements lourds et contraignants, apparition de nouvelles maladies opportunistes, effets secondaires de plus en plus insupportables : être séropositif, c'est bouffer des molécules sans jamais savoir de quoi on sera malade le lendemain.

Si nous réclamons avec autant de vigueur de nouvelles générations de traitement anti-VIH, c'est aussi parce que **nous n'avons pas le choix** : être en impasse thérapeutique, qu'elle soit totale ou partielle, c'est devoir constater de manière impuissante que ses traitements n'agissent plus, que le virus se réactive dans son corps. Les laboratoires ne veulent pas accélérer leurs processus de fabrication et distribution de leurs produits et préfèrent prendre leur temps. Nos corps de malades, eux, n'ont pas ce luxe.

Parce que les nouvelles molécules que nous réclamons depuis un an (ABT 378 ; Tipranavir, PMPA, T-20) tardent à être distribuées et testées, nous avons déclenché

pour la première fois une **opération de boycott internationale des médicaments de quatre super-puissances pharmaceutiques** pour lesquels il existe des équivalents génériques.

Nous n'acceptons pas d'attendre en silence. Sur quel ton faudra-t-il répéter que nous enterrons de nouveau nos proches ou les accompagnons dans leur fin de vie, en comprenant ce qui nous attend ; que si l'espoir d'une mort ajournée nous a permis de presque trop supporter, nous refusons d'accepter la logique et les impératifs des industries pharmaceutiques.

Quelque déraisonnables et infréquentables que nous soyons ou que soient nos méthodes, nous sommes fiers de refuser ce rôle de malades corvéables à merci. **Nous ne sommes pas encore morts.**

Joignez vous à notre campagne de boycott. Consultez notre site web <http://www.actupp.org>

[la grille]

la grille de lecture des essais cliniques en cours ou à venir (ci-dessous) vous aide à repérer le protocole qui vous conviendrait.

Pour le détail des conditions d'entrée dans les essais, reportez-vous aux différentes rubriques des pages qui leur sont consacrées (pages 4 à 8), notamment à qui s'adresse cet essai, et quels sont les critères pour y entrer. Enfin, repérez au-dessus de chaque titre d'essai la section qui définit le genre auquel il appartient (antirétroviraux, infections opportunistes, primo-infection, études de médicaments).

CRITÈRES	APROCHART						
NAÏFS	NON						
PRÉ-TRAITÉS	NON						
CHARGE VIRALE	INDIFFÉRENT						
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT						
INFECTIONS OPPORTUNISTES	INDIFFÉRENT						
BÉNÉFICEDIRECT	NON						

les médias d'act up-paris

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

► action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 11 numéros par an, 80 F).

► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► 3615 ACTUP (1,29 F/mn) et ses rubriques

Info Act Up-Paris, Info sida, Act Up news, opinions publiques, BAL internet, Achetez Act Up, Faire un Don. Les données Info sida concernent la définition de ce syndrome, les traitements disponibles, le dépistage, comment vivre avec le VIH, les relais associatifs, la sexualité, la toxicomanie, etc.

► internet

[http : //www. actupp. org/](http://www.actupp.org/)

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

protocoles
est un bulletin édité
par Act Up-Paris.

**Directeur
de la publication**
Emmanuelle
Cosse

**Rédacteur
en chef**
Claire Vannier

Design
Bleu Cobalt

Maquette
Sylvère Beltrando
Didier Billon

**Ont participé
à ce numéro**
Hugues Fisher
Marc Jaffeux
Maryvonne Molina
Eudes Panel
Younes Mezziane
Christophe Martet
Gérald Sanchez

Iconographie
Claire Vannier

Imprimerie
Autographe/Paris

réunion publique d'information

la 26ème RéPI
d'Act Up-Paris

aura pour thème :

sexualité et séropositivité

Elle se déroulera le mercredi 8 mars
de 19H00 à 22H00
au Centre Wallonie Bruxelles.

► pif, page des idées folles

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

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

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

► la revue de presse hebdomadaire d'act up-paris

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 10 F.

► information = pouvoir

Pour le moment deux brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer. **La deuxième est un glossaire** ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième exemplaire de la collection information = pouvoir.

**Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287
75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 15F)**

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

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

repères

► essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au

01 49 29 04 04,

les lundis et vendredis de 15h00 à 19h00.

► réfléchir

La loi oblige les investigateurs des essais à fournir aux patients une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que le patient doit obligatoirement signer avant de participer à un essai. Vous pouvez l'emporter avec vous et prendre le temps qu'il faut pour réfléchir avant de le signer. Il est possible de demander conseil auprès d'un autre médecin, de votre entourage ou d'une association.

► adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les antiprotéases - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement

vigilance

► au préalable

Avant d'entrer dans un essai, il est important de bien réfléchir. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin, ou à l'investigateur, **ne laissez subsister aucun doute**, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis, avant d'accepter ou de refuser l'entrée dans un essai.

- **L'essai prévoit-il des actes invasifs ?** (biopsie, endoscopie, prélèvement, prise de cheveux, fibroscopie, ponction lombaire...). Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être averti avant.

- **Les examens nécessitent-ils d'être à jeun ?** Dans ce cas vérifier que cela ne fasse pas sauter une prise de votre traitement.

- **En cas de prélèvements de sang importants** (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) **serai-je prévenu au préalable ?** Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant.

- **En cas d'effets secondaires dus à l'essai** (actes, examens ou traitements), **des traitements sont-ils prévus ?** Une panoplie de médicaments anti-effets secondaires existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler d'abord avec votre médecin.

► bilans

Nous vous conseillons de demander systématiquement une photocopie de vos résultats de charge virale et de CD4 et de les conserver pour garder une trace précise de votre histoire au cas où vous seriez amené à consulter d'autres médecins.

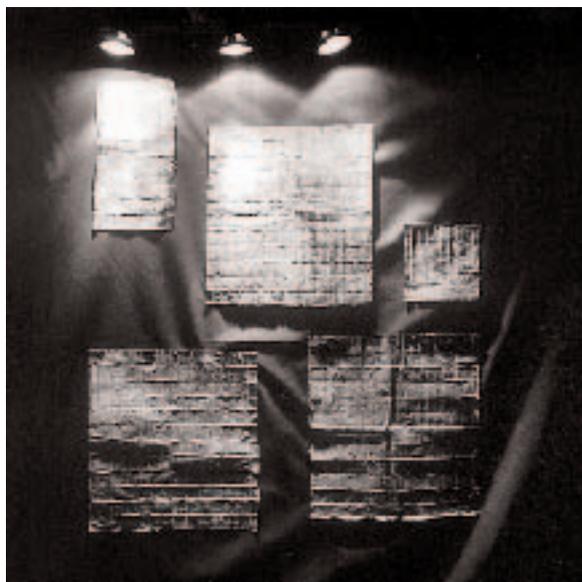
► résultats complets

Les résultats de l'essai auquel vous aurez participé devront vous être communiqués par les investigateurs. Il leur sera peut-être difficile de préciser au moment de l'inclusion dans l'essai quand ces informations seront disponibles. En effet, la durée totale de l'essai et son analyse peuvent varier, notamment en fonction du rythme des inclusions.

► frais, organisation

La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages.

- **remboursements de frais de transport** (défraiement).
- **bonnes conditions de soins** (ambulance avec position allongée après une ponction lombaire, salle d'attente correcte, nourriture en bonne quantité et de bonne qualité).



Oeuvre de Nicolas Maalouly

aprochart

Relais des inhibiteurs de protéase par un autre traitement hautement actif

► à qui s'adresse cette étude ?

Aux patients déjà inclus dans la cohorte APROCO, ayant modifié ou sur le point de modifier leur traitement. En effet, il sera tenu compte rétrospectivement des changements de traitements réalisés avant la mise en place d'APROCHART.

► contexte de l'étude

Un nombre important de patients participent actuellement à la cohorte APROCO (AntiPROtéases Cohorte) ANRS EP 11 évoquée dans Protocoles 02 : environ 1200 patients, inclus en deux périodes, de mai 1997 à octobre 1998 puis de décembre 1998 à juin 1999. **Le suivi de cette cohorte doit durer encore deux ans.** Plusieurs études mises en place pour, d'une part suivre les patients sur le plan virologique et pharmacologique (APROVIR), d'autre part évaluer les troubles métaboliques apparaissant sous traitements comprenant des inhibiteurs de protéase. Ces inhibiteurs de protéase (IP) ont démontré leur efficacité mais leur utilisation prolongée conduit à des effets secondaires importants et à des lipodystrophies souvent associées à des complications métaboliques difficiles à supporter chez les patients longuement traités. Depuis l'apparition des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse comme la névirapine (Viramune®), l'efavirenz (Sustiva®), les cliniciens proposent de plus en plus de **remplacer le traitement avec une antiprotéase par un non nucléosidique**, considéré comme très actif sur le VIH. L'étude « APROCHART » aura donc pour but d'**évaluer la fréquence de ces changements de traitement, leur efficacité et leur impact sur les troubles métaboliques**, peut-être même une réversibilité de ces troubles.

► quels sont les objectifs de cette étude ?

- Décrire les **conditions de relais**, les raisons et le type de traitement de relais, les données en terme de charge virale et de CD4 à ce moment là, c'est à dire toutes les

données immuno-virologiques.

- Décrire l'**évolution immuno-virologique** après changement.

- Décrire et analyser l'évolution de la **qualité de vie** et les phénomènes liés à l'observance dans le traitement de relais.

- Décrire l'évolution des troubles métaboliques, la tolérance à moyen et long terme, analyser les **symptômes et les difficultés** rapportées par les patients après passage au traitement de relais.

- Décrire les mutations de **résistance** et leur cinétique d'apparition, leur impact sur l'évolution ultérieure.

► comment va se dérouler cette étude ?

Cette étude sera menée par le médecin qui suit le patient dans son service hospitalier habituel. Il y aura **une visite et des prélèvements sanguins avant le changement de traitement**, puis des visites de suivi **au bout de 1 mois, 2 mois et 4 mois**, ainsi que des prélèvements pour recueillir des données sur la charge virale, les CD4, les dosages de la glycémie, du cholestérol, des triglycérides, les dosages pharmacologiques et l'étude de la résistance virale.

Il sera demandé aux patients de remplir un **autoquestionnaire un mois après l'inclusion** dans l'étude APROCHART, **puis au bout de 4 mois.**

qui contacter ?

► investigateur principal
D^r Vincent Le Moing,
Hôpital Bichat-Claude Bernard
75018 Paris

01 40 25 78 02

01 49 29 04 04

LA LIGNE D'INFORMATION D'ACT UP-PARIS SUR LES ESSAIS CLINIQUES
LES MERCREDI, JEUDI ET VENDREDI DE 14H00 A 18H00

essais vaccinaux

L'ANRS réserve une grande part de son budget pour la recherche vaccinale. Vaccin préventifs ou vaccins thérapeutiques la recherche avance peu à peu.

ESSAIS POUR SERONEGATIFS.

► principe de la vaccination

En confrontant le système immunitaire à un pseudo agent infectieux (non dangereux pour l'organisme), on fait réagir les défenses du corps. Ce premier combat que les cellules de défense gardent en mémoire permet lors d'infections ultérieures **une réaction plus rapide et plus efficace qui évite la multiplication de l'agent étranger** évitant ainsi le développement de la maladie. **Pour ces essais cependant on ne peut pas encore parler de vaccination.** Il est donc ESSENTIEL que les participants continuent à se protéger contre les risques de contamination.

► qu'est-ce qu'un essai vaccinal ?

Comme pour les essais thérapeutiques, la recherche vaccinale s'effectue en trois étapes : essais de phase I, II et III. Les essais de phase I et II ont pour but d'évaluer la capacité de l'organisme à produire une réponse immunitaire et de vérifier la tolérance de l'organisme à l'égard des préparations injectées. **Actuellement, seuls des essais de phase I et II sont à envisager.**

► quelles sont les techniques utilisées ?

- **inoculation d'un virus tué** : son pouvoir infectieux est détruit (vaccin contre la coqueluche ou le choléra). Contre le sida le risque serait trop grand de ne pas avoir désactivé toutes les particules virales, le VIH pouvant se reproduire à partir d'un seul génome et de quelques molécule de protéine.

- **inoculation d'un virus mutant** : la plupart de ses gènes sont conservés mais un ou plusieurs d'entre eux sont détruits ou mutés (vaccin contre la fièvre jaune ou la poliomyélite). Contre le sida le risque serait trop grand de voir le virus inoculé se multiplier sans que l'on connaisse les désordres qu'il pourrait provoquer.

- **inoculation d'un virus pathogène pour d'autres espèces mais sans danger pour l'homme** : il peut néanmoins provoquer une réponse immunitaire (vaccin contre la variole). Contre le sida c'est sans doute la piste la moins risquée.

Cependant **la contre attaque de ce virus est très difficile** et ce pour plusieurs raisons :

- le VIH s'attaque directement aux cellules chargées de lutter contre lui,
- le VIH mute et se transforme très vite, à l'intérieur d'un même individu,
- on ignore toujours quels composants du système immunitaire sont capables de protéger contre le VIH.

► quelles sont les stratégies actuelles ?

Elles visent principalement à induire deux types de réponse immunitaire face à l'infection :

- **la réponse humorale (1)** qui vise à détruire l'agent pathogène avant qu'il n'infecte les cellules de l'organisme par le biais d'anticorps qui se lient au virus et le neutralisent.

- **la réponse cellulaire (2)** qui consiste à produire des cellules (lymphocytes T ou CTL) dont l'un des rôles est de détruire les cellules infectées par l'agent pathogène avant qu'elles ne fabriquent du virus.

L'objectif est donc de trouver quels fragments induiront une réponse immunitaire et quelle sera leur forme. Pour cela les chercheurs doivent tester des préparations composées de ces fragments fabriqués par génie génétique ou par synthèse chimique, donc **dénués de danger.**

► quelques pistes

1) A l'heure actuelle **on ne sait pas induire des anticorps vraiment efficaces.** On sait provoquer la production d'anticorps neutralisant des virus particuliers proches de ceux utilisés en laboratoires mais ces anticorps n'ont pas d'effets sur ceux qui circulent chez des personnes infectées.

2) L'induction d'une réponse immunitaire cellulaire (CTL) peut se faire en introduisant dans certaines cellules des gènes qui produiront des protéines du VIH. Pour se faire les chercheurs utilisent **un « vecteur » : un virus fabriqué par génie génétique** donc inoffensif, le canary-pox. Une fois injecté ce vecteur pénètre dans les cellules et **les gènes qu'il transporte produisent des protéines du VIH, cibles des lymphocytes T** (CTL) et donc susceptibles de les stimuler. Des essais ont déjà été conduits et ont induit des CTL chez un tiers des personnes vaccinées, CTL qui ont perduré pendant plusieurs années par la suite. Autre méthode utilisée pour améliorer la production de CTL : on introduit des **particules identiques à celles que reconnaissent les CTL** (des peptides) et pour accélérer leur pénétration on associe les peptides à des lipides (devenant des lipopeptides). Enfin, comme pour la recherche d'un vaccin contre le paludisme, des chercheurs explorent la **possibilité d'injecter directement un ou plusieurs gènes du VIH**, ce qu'on appelle « l'ADN nu ».

Pour le moment aucune de ces méthodes n'a induit une réaction susceptible d'être efficace pour empêcher l'infection.

► que doit-on savoir avant de participer à ces essais ?

A ce stade de la recherche les préparations vaccinales ne protègent pas contre le VIH, **il est donc IMPERATIF de continuer à se protéger contre les risques de contamination.** Les préparations injectées sont issues du génie chimique ou génétique qui miment des parties du VIH afin de pouvoir être reconnues par le système immunitaire de l'hôte. **Ces préparations ne contiennent pas le virus**, elle ne font donc courir aucun risque

ZOOM

d'infection par le VIH. Cependant un participant à ces essais pourra devenir séropositif à un test de dépistage du VIH. En effet les préparations de synthèses injectées ont pour but de susciter une réponse immunitaire, donc une production d'anticorps et ce sont ces anticorps que décèlent les tests de dépistage. On parle alors d'une "pseudo-séropositivité" ou de "séropositivité sans virus". Mais par d'autres tests il est facile de démontrer que la personne n'est pas porteuse du VIH.

► un réseau de volontaires

La recherche dans le domaine des vaccins préventifs va prendre du temps, de nombreuses pistes doivent être explorées pour trouver la meilleure solution, ce qui nécessite beaucoup d'essais et donc **beaucoup de volontaires**. Pour entrer dans l'un de ces essais il faut avoir **entre 21 et 55 ans, avoir un bon état général, être séronégatif, ne pas souffrir d'allergies sévères ni d'une affection chronique**. La participation à ces essais n'est pas rémunérée, seuls les frais de déplacement sont remboursés. Les personnes qui entrent dans le réseau des volontaires de l'ANRS reçoivent régulièrement une information sur les progrès des recherches sur le sida.

► essai 1

Objectif : Evaluer la réponse cellulaire avec une nouvelle combinaison de vecteurs vaccinaux.

Qu'est ce qu'on inocule ? Des préparations associant des nouveaux vecteurs recombinant de type vaccine, et des lipopeptides.

► essai 2

Objectif : Explorer une immunité mal connue : l'immunité de la muqueuse, stratégie prometteuse car elle pourrait créer une barrière locale contre le VIH.

Qu'est ce qu'on inocule ? Un vecteur original (ni viral, ni bactérien) dans lequel on aura inséré une protéine de l'enveloppe virale. Ce vecteur sera inoculé par voie nasale et éventuellement vaginale. Une telle préparation a déjà donné des résultats très encourageant chez les modèles animaux.

► essai 3

Objectif : La mémoire immunitaire est un critère essentiel d'efficacité d'une vaccination. Elle est très mal connue dans le cas du VIH, et particulièrement en ce qui concerne la vitesse de développement de la réponse immunitaire lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène vaccinant.

Qu'est ce qu'on inocule ? Des lipopeptides.

► essai 4

Objectif : Evaluer les réactions croisées en immunité cellulaire.

Qu'est ce qu'on inocule ? Des préparations vaccinales associant des virus recombinant qui incluent des antigènes de deux clades (ou sous famille) différents, à savoir le clade B (circulant dans les pays occidentaux) et le clade A (dans les pays africains) et associant des lipopeptides.

► pour tout renseignement

ANRS Réseau vaccin

101 rue de Tolbiac

75013 Paris

ESSAIS POUR SEROPOSITIFS.

En préparation, 3 essais d'immunothérapie qui seront mis en place au début de l'an 2000 par l'ANRS. Ce sont des essais de phase II.

► vaccil-2 ANRS 093

Evaluation immuno-virologique d'une stratégie d'immunothérapie spécifique par vaccination avec l'association de lipopeptides (LIPO-6T) et ALVAC-VIH suivie de l'administration d'IL-2 chez des patients séropositifs et traités par antirétroviraux.

L'essai comportera deux parties : une phase de traitement par antirétroviraux et immunothérapie puis une phase de surveillance immuno-virologique après arrêt des traitements.

► vacciter ANRS 094

Immunsation thérapeutique par Canary Pox recombinant ALVAC-VIH chez des patients ayant plus de 400 CD4, une charge virale < 200 copies / ml et étant sous traitement anti-rétroviral.

L'objectif sera d'évaluer l'efficacité protectrice des réponses immunitaires lors de la vaccination anti-VIH et le contrôle de la réplication virale lors de l'interruption du traitement antirétroviral.

► primovac ANRS 095

Evaluation immuno-virologique de deux stratégies d'immunothérapie, non spécifique par IL-2, et spécifique par vaccination avec ALVAC-HIV et lipopeptides (LIPO-6T) suivie d'administration d'IL-2, chez des patients séropositifs traités précocément par antirétroviraux après la primo-infection.



Agouron : nouveaux produits

La firme Agouron a présenté en décembre dernier ses produits actuellement en développement. Voici le résumé des données communiquées par la firme pharmaceutique.

► AG 1549

Il s'agit d'un nouvel INNTI, autrement dit, un **inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse** du VIH. Les études in vitro de ce produit montrent une **remarquable activité antivirale à faible dose**, comparable aux résultats des mêmes tests avec de l'efavirenz, c'est à dire que des quantités environ 10 fois inférieures à celles de l'AZT montrent une efficacité similaire. Lorsque ces tests sont conduits sur des souches de virus mutantes et résistantes à d'autres médicaments de la même classe, tels la névirapine ou la delavirdine, l'AG1549 se montre efficace avec des quantités environ 50 à 200 fois inférieures. Des quantités de produit du même ordre sont encore **efficaces sur des souches de virus présentant des mutations conférant de fortes résistances aux autres médicaments** tels les analogues nucléosidiques. De même, il présente une **activité puissante contre bon nombre de souches du VIH-1** étudiées en laboratoire. Enfin, des souches résistantes à l'AG1549 obtenues en laboratoire mettent en évidence des **résistances croisées plus ou moins évidentes, aux autres médicaments de la même classe**. Les études cliniques de phase II menées jusque là démontrent son efficacité et sa sécurité. C'est pourquoi, la firme Agouron propose

un plan de développement et d'études complémentaires. Les études cliniques de phase I et II, menées sur 95 personnes séropositives n'ont pas montré d'effets secondaires importants ni de toxicité limitant les doses efficaces : **les effets secondaires les plus communs n'ont été relatés que par 10% environ des patients présents dans l'étude**. Ce sont principalement des **nausées** et des **diarrhées**. Une étude de réduction de charge virale en monothérapie menée sur dix jours avec des doses de 700 mg deux fois par jour à 1400 mg trois fois par jour comparée à un traitement nelfinavir / AZT / 3TC montre des réductions de la charge virale de $-1.1 \log$ à $-1.7 \log$ selon la dose contre $-1.7 \log$ pour la combinaison classique. Les cliniciens concluent de cette étude que le produit proposé est sûr et tolérable jusqu'à des doses de 4200 mg par jour, que **les meilleurs résultats en termes de réduction de charge virale sont obtenus avec des doses entre 1400 mg et 2100 mg deux fois par jour** capables d'efficacité à la fois contre les souches virales sauvages et contre les souches virales résistantes. **Ce nouvel antiviral est donc utilisable aussi bien en traitement de première intention qu'en thérapie de sauvetage**. Pour ce qui concerne sa pharmacocinétique, les chercheurs concluent de leurs études que la biodisponibilité du produit est améliorée par l'absorption concomitante de nourriture, que **le nelfinavir améliore sa biodisponibilité de 1,5 à 2 fois**, les concentrations espérées de produit étant atteintes avec 2100 mg deux fois par jour seul, ou 1400 mg deux fois par jour associé au nelfinavir. A noter, **le ritonavir augmente la biodisponibilité de l'AG1549 de 4 fois**.

► essais

D'où le plan de développement clinique proposé :

- **l'étude 504**, démarrée aux Etats-Unis, au Canada, en république Dominicaine en octobre 1999, propose de comparer, en double aveugle sur 48 semaines avec un résultat intermédiaire à 24 semaines, **deux bras de traitement de première intention**, l'un avec trois classes de médicaments (AG1549 + Viracept® + Combivir®), l'autre avec deux classes (placebo de l'AG1549 + Viracept® + Combivir®). **Le principal critère étudié ici sera la durée avant échappement.**

- **l'étude 508**, menée aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, en France, en Allemagne, en Italie, au Portugal, en Espagne, en Suède et en Suisse démarrant en novembre 1999, propose des **traitements de sauvetage pour des personnes ayant échappé à des traitements du type un INNTI + 2 INTI**. Il comprend **trois bras de 175 personnes**, l'un recevant l'AG1549 (1400 mg 2 fois par jour) associé au Nelfinavir et deux nouveaux INTI, le deuxième, l'AG1549 (2100 mg 2 fois par jour) et la même combinaison, Viracept® et deux nouveaux INTI et le troisième proposant un placebo de l'AG1549 et toujours le Viracept® et deux nouveaux INTI. Cette étude, en double aveugle sur 48 semaines **aura pour but également d'étudier la durée avant échappement**. Elle comporte également une analyse à mi-parcours.

- **l'étude 506**, menée aux Etats-Unis uniquement, étude pilote, doit proposer à **60 patients, 20 par bras, un traitement hautement actif basé sur les INNTI**, comparera l'AG1549 (1400 mg 2 fois par jour) + Combivir® à l'AG1549 (2100 mg 2 fois par jour) + Combivir® à Sustiva® (600 mg 4 fois par jour) + Combivir®. Celle-ci doit débuter en janvier 2000. Elle durera également 48 semaines et, là encore, **le principal critère étudié est la durée avant échappement.**

- le développement de **l'usage pédiatrique** prévoit une **étude de phase I** de pharmacocinétique avec des comprimés, une **étude du même type** avec bioéquivalence de formulations pédiatriques disponibles et une **étude de phase II** en thérapie de première intention et de sauvetage.

- **des thérapies de sauvetage** comprenant l'AG1549 pour des gens qui sont en échappement à des traitements multiples seront proposées dès que la sécurité et l'efficacité du traitement auront été suffisamment expérimentées. **Egalement prévus dans ce programme, des protocoles de sauvetage pour les patients qui échapperaient à l'AG1549 dans les études menées.**

► AG 1661

Le contexte de développement de ce produit, aussi appelé **Rémune®** (dont nous avons déjà parlé dans ces colonnes, voir Protocoles 12), est présenté ainsi par la firme Agouron : **les non progressseurs à long terme** qui sont capables de contrôler leur infection virale sans traitement antirétroviral, ont

préservé leur capacité de prolifération lymphocytaire et leurs réponses cytotoxiques contre les antigènes du VIH. Autrement dit, **leur système immunitaire répond toujours contre le virus**. Leurs cellules CD8 cytotoxiques présentent, en étude in vitro, une capacité à éliminer les cellules de culture infectées par le virus. Chez les singes infectés par le SIV, elles sont capables de limiter très tôt la prolifération virale. En revanche, on n'observe que très rarement, pour les personnes chez qui l'infection progresse, une prolifération des CD4 efficaces contre le VIH et ils perdent très tôt dans l'histoire de leur infection les CD8 cytotoxiques spécifiques des cellules infectées. **Les traitements actifs ne permettent pas à ces personnes de reconstruire ces réponses immunitaires**. Leur perte de réponses cytotoxiques est liée à l'absence ou à l'insuffisance de la fonction de défense immunitaire spécifique du VIH. De plus, chez ces personnes qui sont aujourd'hui sous traitement antiviral efficace et donc avec une charge virale contrôlée très faible, **le système immunitaire réagit d'autant moins qu'il est peu sollicité**. On s'en aperçoit notamment en mesurant l'antigénémie P24, soit la production d'antigènes anti VIH, car il est établi qu'elle est liée à la charge virale.

D'où la solution étudiée depuis ces constatations qui consiste à **rechercher de quelle manière les défenses immunitaires peuvent être stimulées, même et surtout lorsque la charge virale est contrôlée**. Les études américaines en la matière ont conduit à la mise au point d'une sorte de **vaccin à usage thérapeutique, appelé HIV-1 Immunogène**, le virus VIH dégradé et rendu inoffensif, est capable d'être reconnu par les cellules de l'immunité et de les stimuler comme le ferait le virus lui-même. Ce produit est aujourd'hui proposée par la firme Agouron sous le nom de laboratoire de AG1661 et sous le nom commercial de Rémune®.

► essais

Les premiers essais de ce produit ont permis de constater que **sous son action, le système immunitaire était effectivement capable de produire un certain nombre d'antigènes du VIH**, donc de reconnaître les particules virales et de réagir comme il le doit face à un agent pathogène.

- **L'étude IRC 816**, avec 43 patients infectés, prenant une trithérapie (AZT, 3TC, indinavir) a comparé **deux groupes de patients**, l'un recevant Rémune® et l'autre, de l'interféron alpha. Cette dernière solution employée à titre de comparaison a déjà été utilisée dans d'autres essais auparavant. **L'interféron alpha est un des messagers chimiques du système immunitaire capable de provoquer la division cellulaire des lymphocytes**, ce qui se produit naturellement lorsque le système immunitaire réagit à une infection. Là, le processus donne le même résultat sauf qu'il n'y a pas d'agent pathogène donc pas de reconnaissance spécifique induite. Les résultats présentés de cet

essai sont sans équivoque : **Rémune® provoque une réponse nettement plus importante et surtout spécifique.** Depuis le début de l'étude de ce produit en 1987, plus de 3.000 personnes ont reçu du Rémune®. La cohorte de patients initiale a été suivie depuis 9 ans, totalisant plus de 13.000 injections en intramusculaire. Certains patients ont reçu 10 injections ou plus. Les effets secondaires perçus n'ont été que de légères réactions localisées au point d'injection.

Les promoteurs de ce produit mettent aujourd'hui en avant ses principaux intérêts : augmentation du nombre de personnes sous thérapie antivirale agressive qui atteignent l'**indélectabilité de la charge virale**, développement de **résistances retardé, prolongation de l'efficacité** de la thérapie antirétrovirale, **imperfections** dans la prise des traitements **moins dangereuses** et **possibilité de vacances thérapeutiques**. L'étude IRC 806 a encore renforcé ces constatations. Elle est suivie par d'autres études promues par la firme Agouron, l'étude 1661-202 pour des personnes naïves de traitement, l'étude 1661-201 pour des personnes prétraitées et une poursuite de l'étude 806.

- **L'étude 1661-202** recrute des personnes **naïves de tout traitement antirétroviral** ayant plus de 250 CD4 et une charge virale supérieure à 10.000 copies. L'essai commence par l'administration d'un traitement Combivir® et Viracept® pendant huit semaines. Au bout de ce laps de temps, les personnes participantes seront groupées en deux bras, l'un recevant Rémune®, l'autre de l'interféron alpha. Cette période de 48 semaines conclura l'essai. Les **paramètres étudiés** seront en premier lieu le **risque d'échappement**, en second lieu le **pourcentage de personnes ayant une charge virale sous 50 copies** et enfin, **l'immunité spécifique au VIH sera mesurée.**

- **L'étude 1661-201** recrute des **personnes sous traitement antirétroviral** depuis plus de 6 mois dont le compte de CD4 est supérieur à 350 et la charge virale inférieure à 50 copies. Ils seront regroupés en **deux bras** l'un recevant Rémune® et l'autre de l'interféron alpha. Cette phase durera 28 semaines, après quoi, si la charge virale est maintenue sous 50 copies, le traitement sera arrêté pendant six semaines, à moins que la charge virale ne remonte au delà de 100.000 copies. Le traitement sera repris à moins que la charge virale n'ait pas dépassé 5.000 copies. Dans ce dernier cas, le traitement ne sera repris qu'au dessus de 5.000 copies. Dans cet essai, **seront étudiés la réduction de charge virale, la variation de charge virale, le**

rebond à l'arrêt du traitement et l'immunité spécifique au VIH.

- Pour ce qui est de la poursuite de l'essai IRC 806, son principe est également d'**étudier l'interruption de traitement** dans les mêmes conditions d'arrêt que l'étude 1661-201.

- Enfin, la firme étudie aussi la possibilité de monter des **études pédiatriques.**

► delavirdine

La troisième présentation concerne un produit pas tout à fait nouveau : la delavirdine (nom commercial : **Rescriptor®**). La comparaison de trithérapies diverses avec **une combinaison comprenant la delavirdine** montre que la maîtrise de la charge virale avec cette dernière combinaison permet d'atteindre une efficacité record avec près de **70% de personnes à moins de 50 copies après 16 semaines de traitement**. L'association utilisée, AZT + 3TC + delavirdine est d'une efficacité remarquable, largement équivalente à d'autres trithérapies hautement efficaces. Un essai de combinaison indinavir + AZT + delavirdine s'avère particulièrement intéressant car **la delavirdine améliore la biodisponibilité des inhibiteurs de protéase**. Les autres analyses présentées concernent **l'utilisation de la delavirdine pour des thérapies de sauvetage**. Un traitement relais composé de nelfinavir + indinavir + delavirdine en deux ou trois prises par jour, associé à deux nucléosides, le plus souvent d4T et 3TC, permet d'atteindre au bout de 24 semaines une réduction de 1,9 log de la charge virale et une augmentation de 55 CD4. Seuls trois patients sur 25 ont dû abandonner ce traitement pour des effets secondaires.

Par ailleurs, il semble, selon les résultats des essais cliniques comparant la delavirdine aux autres molécules de sa classe, que **les effets secondaires sont moindres**, notamment les rash cutanés et ne posent apparemment pas de problèmes de troubles métaboliques. Ce qui n'est pas forcément le cas des autres produits qui lui sont associés.



méthadone
interactions



Les interactions entre les traitements antiviraux et les produits de substitution ont déjà fait l'objet de plusieurs brèves d'alerte ou de mise en garde dans Protocoles. Le Courrier des addictions a publié, dans son numéro 4 du mois de septembre 1999, un article proposant une mise à jour et une première synthèse d'études sur les risques d'interactions entre la méthadone et tous les traitements antiviraux VIH, mais aussi avec certains traitements prophylactiques. Dix neuf études internationales réalisées entre 1998 et 1999 ont été compilées. Cet article est accompagné d'un tableau récapitulatif dont nous nous sommes inspirés pour vous proposer ce résumé.

► induction, inhibition

Quasiment tous les traitements antiviraux ont une interaction in-vitro (en éprouvette) avec la méthadone (voir le tableau en fin d'article). Or on sait bien qu'une interaction in-vitro n'implique pas forcément de conséquences cliniques, d'autant plus quand il s'agit d'un médicament prescrit dans le cadre d'une multithérapie, chaque médicament pouvant amplifier, ou tout simplement annuler, ces éventuels effets cliniques. Tout cela peut varier d'une personne à l'autre. Les effets cliniques portent essentiellement sur **le métabolisme, c'est à dire une action par laquelle le foie assimile les traitements et transforme les particules en éléments actifs dans le sang** (métabolites). Les conséquences cliniques des interactions sont donc de deux types ; soit une augmentation de la production des éléments actifs (inhibition enzymatique du métabolisme), soit une diminution de cette production (induction enzymatique du métabolisme). Pour la méthadone, cette métabolisation est effectuée dans un système appelé le **cytochrome P450**. Or, cette porte d'entrée est une porte spécialisée, pour la plupart des psychotropes, pour toutes les antipro-

téases et de nombreux antiviraux. Voilà une des explications des risques présumés d'interactions médicamenteuses.

► en manque de dosages

Dans le cas d'un patient sous substitution et sous traitement antiviral, les conséquences peuvent rapidement se rendre visibles, en cas d'induction du métabolisme de la méthadone ; celle-ci provoque un dosage de méthadone insuffisant et donc des symptômes de manque, passagers ou durables.

Les interactions peuvent être plus délicates à déceler s'il s'agit d'une induction d'un traitement antiviral. Le sous dosage peut alors atténuer l'efficacité d'une trithérapie. Dans la majorité des cas, il n'apparaît pas nécessaire d'opposer ces traitements, tous deux indispensables, car **les interactions peuvent bien souvent être évitées par une modification des doses prescrites et ce sur la base de dosages plasmatiques**, de la méthadone ou des antiviraux. Ce qui implique donc une réelle qualité de suivi et de dialogue entre le médecin et le patient.

► dialogue

En ce qui concerne la prise en charge et l'accès aux soins des toxicomanes, nous savons qu'ils sont la dernière roue du carrosse. Pourtant, loi de 70 oblige, en matière de contrôle et de dosages, **il y a bien longtemps que les toxicomanes ont expérimenté la fiabilité des tests de dépistage de substances diverses et variées, mais aussi les dosages plasmatiques.** C'est grâce à ces dosages que le Dr Deglon, du Centre Phénix de Genève, a pu démontrer que pour obtenir un même dosage plasmatique chez des usagers, on pouvait prescrire 80 mg de méthadone à l'un et 900 mg à l'autre. Ce qui lui a donné l'idée d'appeler certains de ses patients « des passoires à méthadone ». Entre les « patients passoires » et les « experts rasoirs », on n'est pas sorti. Ces patients, avant l'arrivée des dosages plasmatiques, ont longtemps dû passer pour des emmerdeurs assoiffés de produit, hypocondriaques et fabulateurs. Cette synthèse nous montre encore une fois **l'importance de la qualité de la relation entre un patient et son médecin**, mais aussi les risques



évidents que le patient peut subir en cas de prescription à la « va-vite » et sans réelle écoute. Il serait donc souhaitable qu'un rapport spécifique soit établi pour des **recommandations précises et documentées, dans la prise en charge des patients séropositifs substitués**, en vue d'une prescription de traitement antiviral VIH, VHB et VHC. Enfin et pour illustrer la bêtise qui peut dériver de l'absence d'un dialogue, notons que pour le Sustiva® la quasi-totalité des patients toxicomanes dit avoir souffert de cauchemars. Certains médecins trouvent peut-être cela utile sur le chemin de la Rédemption, pas nous. Le tableau de fin nous en apprend un peu plus. Il indique une différence éloquentes entre le Sustiva® et le Crixivan®.

► Subutex®

Pour ce qui concerne le Subutex® nous exigeons en premier lieu du laboratoire Schering Plough, **que soient rendues publiques toutes les évaluations encore tenues secrètes concernant ses interactions avec tous les traitements antiviraux**. Il sera alors temps de les comparer aux données de pharmacovigilance. A priori, les problèmes mentionnés viennent surtout étayer le dossier de l'**hépatotoxicité du Subutex®**. Nous tenons pour anecdotiques, les études de Schering Plough faites pour l'interféron et la ribavirine (bithérapie de l'hépatite C) qui excluaient de fait les patients toxicomanes et donc les patients substitués. Ce laboratoire nous paraît être le mieux placé pour savoir s'il y a un intérêt particulier à faire une étude de cohorte sur sa clientèle, à savoir, des patients toxicomanes substitués au Subutex®, majoritairement touchés par le VHC, voire co-infectés par le VIH. Si nous exigeons qu'une telle étude soit faite par des organismes indépendants, c'est

que nous sommes toujours en mesure de douter du manque de considération qu'accorde ce laboratoire à sa "clientèle". Mais bien au delà de cette stratégie de monopole, mercantile et dangereuse, **il est temps aujourd'hui que les promoteurs d'essais thérapeutiques pensent à une évaluation précoce de ces interactions**. C'est à dire qu'au moment où sont étudiés des traitements contre le sida ou les hépatites, on n'oublie pas les co-infectés au VHC et/ou au VHB qui auront aussi d'autres traitements à croiser, ni les toxicomanes, dont 50% seraient sous substitution aujourd'hui. Entre une étude de phase I, II ou III, où l'on essaie de minimiser les risques, et une étude de phase IV, sensée inclure des clients potentiels, on voit bien à l'heure actuelle que **la majorité des essais thérapeutiques n'inclue que des patients « idéaux »**, bon plaidoyer d'un marketing pharmaco-industriel sans risques. La réduction des risques consiste à les évaluer, dans un premier temps, et ensuite à en informer les premiers concernés que l'on suppose adultes et en mesure de faire leur choix.

► aujourd'hui

La mortalité chez les consommateurs de substances psycho-actives, illicites, pouvant entraîner ou non une dépendance est sept fois plus élevée que dans la population générale (64 versus 9/1000). **Le sida reste encore la première cause de mortalité devant les surdosages** (overdoses). Le nombre d'overdoses mortelles a baissé de 75% en quatre ans sûrement grâce à la prévention. De nombreux médecins ont compris le caractère délicat et pourtant indispensable d'un suivi attentif et rigoureux pour les patients séropositifs substitués et sous traitement antiviral. Il reste encore du chemin à parcourir.



► sans conséquences cliniques ?

Attention, pour Epivir®, Hivid® et Ziagen®, le tableau précise une absence d'interactions in-vitro. Actuellement les seules études disponibles sont celles du dossier d'A.M.M. (Autorisation de mise sur le marché), c'est à dire des études réalisées par le laboratoire qui commercialise ces molécules. **Il faut donc effectuer d'autres études indépendantes pour avoir des conclusions publiables en ce qui concerne ces traitements.**

► traitements prophylactiques

Les traitements présentés en fin de tableau concernent certaines maladies opportunistes : Naxy®, Zeclar®, Ery® et Azadose® préviennent la **toxoplasmose**, Trifuclan® soigne les **candidoses** et Ansatipine®, Rifadine®, Rifater® et Rimactan® préviennent de la **tuberculose**.

► variabilité inter-individuelle

Il va de soi que tous ces résultats sont à « manipuler » avec les plus grandes précautions car **toutes ces données varient d'une personne à l'autre** et seul un médecin en accord avec son patient est apte à évaluer la nécessité d'un changement de traitement ou même de dosage. Le médecin aura au préalable dûment informé son patient par un dialogue responsable et ouvert, suite à quoi il s'engage à respecter les choix du patient dans le cadre de cette prise en charge.

► interaction de la méthadone avec les traitements VIH

Adapté de l'article du Courrier des addictions, septembre 99

marque	molécule	Intéreact.	Métabolisme métha.	Etudes cliniques & Conséquences
Analogues nucléosidiques				
Epivir®	lamivudine (3TC)	NON		Sans conséquences cliniques
Hivid®	zalcitabine (ddC)	NON		Sans conséquences cliniques
Retrovir®	zidovudine (AZT)	OUI	Inhibition de l'AZT	Majoration de la biodisponibilité de l'AZT
Videx®	didanosine (ddl)	OUI		Diminution de la biodisponibilité de la ddl, conséquences inconnues
Zerit®	stavudine (d4T)	OUI / ?		Diminution de la biodisponibilité de la d4T, conséquences inconnues
Ziagen®	abacavir (1592)	NON		Sans conséquences cliniques
Analogues non-nucléosidiques				
Rescriptor®	délavirdine	OUI / ?	Inhibition du cyt. 3A	? Inconnues
Sustiva®	efavirenz	OUI		? Interactions certaines - Manque entre J14 et M8
Viramune®	névirapine	OUI	Induction	Manquent à J4-J10
Inhibiteurs de la Protéase				
Agénérase	amprenavir	OUI / ?	Inhibition	? Inconnues
Crixivan®	indinavir	OUI / NON	Inhibition	Absence d'interaction, sans conséquences cliniques
Invirase®	saquinavir	OUI / NON	Inhibition	Absence d'interaction, recul insuffisant
Fortovase®	saquinavir	OUI / NON	Inhibition	Absence d'interaction, recul insuffisant
Norvir®	ritonavir	OUI	Inhibition	Induction du métabolisme de la méthadone, manquent vers J7
Viracept®	nelfinavir	OUI	Induction	Induction du métabolisme de la méthadone, manquent vers J4 à J10
Traitements prophylactiques (prévention des maladies opportunistes)				
Naxy®	clarithromicine	OUI / ?	Inhibition	Inconnues
Zeclar®	clarithromicine	OUI / ?	Inhibition	Inconnues
Ery®	érythromicine	OUI / ?	Inhibition	Inconnues
Azadose®	azithromicine	OUI / ?	Inhibition	Inconnues
Trifuclan®	fluconazole	OUI	Inhibition	Sans conséquences cliniques
Ansatipline®	rifabutine	NON	Induction	Absence d'interaction, sans conséquences cliniques
Rifadine®	rifampicine	OUI	Induction	Manquent
Rifater®	rifampicine	OUI	Induction	Manquent
Rimactan®	rifampicine	OUI	Induction	Manquent

brèves

► liste sida sida@club.voila.fr

Ouverte en juin dernier par des militants associatifs d'Aides et d'Act Up-Paris, la liste "Sida en France" permet à toute personne qui désire s'y inscrire de **recevoir par mail les données les plus récentes sur les traitements antirétroviraux** ; il s'agit principalement de datas collectées par des militants associatifs, dont les membres du groupe interassociatif TRT5. Rien n'empêche, par ailleurs, que cette liste évolue **vers un dialogue plus direct entre malades**, dans la mesure où celui-ci est centré sur le thérapeutique. Quoi qu'il en soit, cette liste n'est pas modérée et appartient à tous ceux qui l'utilisent. Elle est bien sûr **gratuite et ouverte à tous**. Toute demande d'inscription devra de préférence être adressée à l'adresse suivante : sida-abonnement@voila.fr

► viramune®

1) Viramune® et la peau

Nous avons déjà mentionné dans un précédent numéro de Protocoles les **effets secondaires graves liés à l'utilisation de la Viramune®**. Courant décembre, deux autres malades en France sont **décédés des suites d'un rash cutané** dont ils ignoraient vraisemblablement la gravité. Leur rash (en l'occurrence un syndrome de Lyell) avait provoqué des atteintes de la peau comparable à celles des grands brûlés.

Il est donc impératif :

- de **respecter strictement la posologie officiellement recommandée** (un comprimé par jour les 15 premiers jours, puis deux comprimés par jour).

- d'**appeler d'URGENCE son médecin en cas d'éruption de boutons ou de plaques rouges sur la peau (ou de lésions aux lèvres)**, avant même la prochaine prise. C'est au médecin d'établir la nature du rash, sa gravité, et de décider de la poursuite ou de l'interruption du traitement.

- de **convenir avec son médecin d'une consultation de routine au dixième jour du traitement** (ce qui implique de démarrer le traitement de telle sorte que le dixième jour tombe un jour ouvrable). 30% des malades sous Viramune® développent un rash cutané. Chez 7% d'entre-eux, ce rash présente des signes de gravité.

2) Viramune® et le foie

Viramune® peut aussi provoquer des **hépatites médicamenteuses (atteintes graves du foie)**. Courant décembre toujours, un malade a développé une hépatite fulminante. Il est donc **INDISPENSABLE de pratiquer un bilan hépatique toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois du traitement**. Le **taux de transaminases doit être particulièrement surveillé**, et son élévation peut entraîner une suspension du traitement. L'apparition de certains signes cliniques accompagnant une hausse des transaminases indiquera à votre médecin la nécessité d'interrompre définitivement le traitement. Une notice d'information doit vous être remise par votre médecin, récapitulant tous ces aspects.

► RéPI

Sexualité et séropositivité.

Parce que la règle socialement admise et médicalement obligée veut que l'**on ne parle pas de "ça"**, cela fait maintenant plus de 15 ans que les personnes séropositives sont sommées d'être des champions du tout-préservatif et de garder pour elles les aléas de leur fonction érotique. Mais pourtant, **quand ça ne bande pas, quand ça ne mouille pas, que ça fait mal ou que ça ne jouit pas**, ça n'est ni en se taisant, ni en opposant un silence à nos questions que les problèmes risquent de s'arranger : problèmes fonctionnels, problèmes d'interactions avec nos traitements, problèmes psychologiques, affectifs, sociaux, problèmes liés à l'absence de parole privée ou publique ? Comment évaluer la nature de ces problèmes, à qui s'adresser et quoi faire ? C'est ce à quoi cette RéPI tentera de répondre.

Intervenants : Dr. J. Waynberg (Institut de sexologie), Dr. Lallemand (Hôpital Rôttschild), Richard Boitel Stein et Gino Flora (Arc en Ciel), et sous réserve, François Pommier (psychothérapeute).

► le Guide Têtu+

Têtu a édité en décembre 1999 un **guide gratuit d'information sur le VIH : le Guide Têtu +**. Rédigé par une équipe composée de **journalistes, de médecins** et d'**experts de l'infection par le VIH**, il a été validé par un comité scientifique composé de personnalités reconnues pour leur compétence dans la lutte contre le sida. Vous pouvez le consulter sur le web : <http://tetu.com/tetu+/guide/> ou le demander à Têtu au 01.43.14.71.60.

► calendrier

La commission Traitements & Recherche a changé d'horaire. Elle se réunit **tous les 15 jours le jeudi** mais commence dorénavant à **18H30**. Les prochaines réunions se tiendront les **24 février, 9 et 23 mars, 6 et 18 avril, 4 et 18 mai**. Une permanence téléphonique est assurée tous les **mercredi, jeudi et vendredi de 14H à 18H**. Durant ces horaires et pour éviter de passer par le standard la ligne directe est accessible au **01.49.29.44.87**. La commission organise tous les deux mois des **Réunions Publiques d'Information**. La prochaine aura lieu le **8 mars** et aura pour thème Sexualités et VIH. La suivante qui aura lieu en **mai**, traitera des compléments nutritionnels.

► AG femmes

La commission femmes d'Act Up-Paris organise fin mars une AG femmes, afin de **mobiliser les associations, de permettre une coordination** et d'**organiser le débat sur la question de la séropositivité au féminin**. Pour plus de renseignement sur la date et le lieu vous pouvez nous contacter au **01.49.29.44.75**.

tests génotypiques renvois de balle

L'été dernier le ministère de la Santé annonçait le déblocage de 9 millions de francs destinés à financer l'installation dans 16 centres hospitaliers du matériel nécessaire pour pratiquer les tests génotypiques et à l'embauche de techniciens formés à cette activité. Six mois après nous constatons un grave dysfonctionnement dans la mise en place de ces équipements ; certains centres hospitaliers ont reçu le matériel mais n'ont pas eu d'affectations supplémentaires de techniciens pour réaliser ces tests. D'autres centres hospitaliers, essentiellement en province ont recruté des techniciens mais n'ont pas encore été équipés en matériel. Le courrier qui suit a été envoyé le 13 janvier dernier à M Christos Chouaid, conseiller technique auprès de la Secrétaire d'Etat à la Santé.

Monsieur,

Ainsi que nous vous le faisons remarquer lors de la Réunion Publique d'Information du 8/11/99, le retard de l'administration des hôpitaux, et plus particulièrement de certains hôpitaux, à mettre en oeuvre l'accès aux tests de mesure des résistances du VIH aux antirétroviraux, nous paraît intolérable.

A cette occasion, vous vous étiez engagé à nous informer rapidement des résultats d'une enquête que vous meniez.

Des recommandations ont été publiées : ces tests existent et sont déjà pratiqués dans certains CHU conformément aux volontés politiques du dispositif mis en place. Pour autant nous ne savons toujours pas pour qui, ni comment, ni à quel prix, ni dans quelles conditions, ni sur quel budget ces tests sont accessibles.

Nous ne comprenons pas pourquoi la Direction des Hôpitaux prévoit apparemment de financer chaque génotype à hauteur de 400F quand en pratique le coût dépasserait les 1000F ; qu'en est-il de la différence et à qui en incombe la charge ?

Au delà de ces questions qui concernent l'accès en routine à ces tests pour l'année 2000, nous aimerions enfin savoir ce qu'il est advenu des 9 millions de francs issus du budget de la Direction des Hôpitaux pour financer l'équipement des 16 centres prévus en 1999 (financement des heures de travail des techniciens et achat des automates/ordinateurs et/ou réactifs). Au 31/12/99 combien de tests ont été effectués ? A quels

coûts ? Sur quels critères ? Dans quels centres ? Parmi les multiples autres questions qui vous ont déjà été posées par le TRT5 (courriers des 6 octobre et 10 novembre dernier) et pour lesquelles nous n'avons pas connaissance de réponses, nous constatons par le biais de nos lignes téléphoniques que les seules « options » cliniques pour les patients en impasse thérapeutique sont les « gigahaart », les interruptions thérapeutiques ou les deux alternativement. En l'absence de polythérapies faites de produits nouveaux, ces pratiques fort peu satisfaisantes ne trouvent un sens que dans la mesure où **les milliers de patients concernés ont accès à ces tests avant une gigahaart, avant une interruption de traitement et de façon rapprochée jusqu'à la mise à disposition de thérapies de « sauvetage »**. Comment le cas très particulier de ces patients est-il pris en compte dans l'accès aux tests de résistances ?

Les premiers résultats de l'étude Narval ne vont plus tarder à être disponibles ; en fonction de l'intérêt évident que cette étude apportera pour l'accès aux tests phénotypiques, **que prévoyez-vous pour élargir le dispositif actuel des génotypes à ces tests et avec quel échéancier ?**

Nous comptons sur vous pour nous accorder un rendez-vous au plus tôt afin de répondre à l'ensemble de nos interrogations.

► dernière minute

La présidente d'Act Up-Paris a été reçue le 7 février dernier par M. Chouaid et a rapporté les informations suivantes.

- Les régions qu'il restait à équiper le sont depuis le début de l'année 2000. Reste encore à former le personnel.

- Les 9 millions de 1999 ne concernaient que la période de juillet à décembre, elle sera de **17 millions pour l'année 2000**. Cette enveloppe volontairement gonflée l'aurait été pour que la somme restante soit utilisée au financement des **dosages plasmatiques**, financement que la Direction des Hôpitaux a eu du mal à accepter. Ce surplus permet également d'abaisser le coût des tests génotypiques à 400 francs.

- Le ministère possède les chiffres de l'utilisation des tests pour 1999 mais est incapable de nous les transmettre pour l'instant.

- Enfin, le ministère laisse entendre que le blocage pour l'accès à ces tests viendrait de la Direction des Hôpitaux : ralentissement des plans de formation, freins à la réalisation des dosages plasmatiques, mauvaise volonté évidente... Le ministère sur cette question veut se montrer engagé. La balle est dans le camp de la Direction des Hôpitaux.

Sur toutes ces questions, le Ministère s'est engagé à nous répondre par écrit.

prévéon[®], c'est non

Le 1er novembre 1999 fera date dans l'histoire de l'épidémie. Pour la première fois, un médicament antirétroviral a été rejeté par la FDA (Food and Drug Administration).

Il s'agit de l'adefovir (Prévéon[®]), un inhibiteur de la transcriptase inverse. **Ce médicament est déjà disponible en France depuis plusieurs mois dans le cadre d'une ATU** (Autorisation Temporaire d'Utilisation). La firme qui produit l'adefovir, Gilead, avait soumis un dossier afin d'obtenir une mise sur le marché accélérée, pour l'indication thérapeutique suivante : utilisation avec d'autres antirétroviraux... pour le traitement des patients séropositifs au VIH ayant une progression clinique, immunologique ou virologique malgré l'utilisation d'inhibiteurs de la transcriptase inverse. **Cette indication a semblé trop large pour les experts de la FDA**, compte tenu notamment de la toxicité du Prévéon[®] et 13 des 14 membres du panel ont rejeté la proposition.

► chronique annoncée

C'est le dernier épisode dans le développement du **Prévéon[®], qui est marqué depuis dix ans par une série de déceptions.** Le premier grand essai sur le Prévéon[®], qui semblait avoir une activité à la fois contre le CMV et le VIH, avait inclus 2200 personnes. Mais cet essai a été finalement abandonné car l'arrivée des antiprotéases a détourné les volontaires, qui ne voyant **pas d'amélioration de leur charge virale sous Prévéon[®]**, ont préféré switcher vers des thérapies plus puissantes.

De plus, et au fur et à mesure du développement de l'adefovir, des questions importantes sont apparues en matière d'efficacité et de sûreté du médicament. **Le problème majeur est que l'adefovir provoque une toxicité rénale** importante chez de nombreux patients après six mois de traitement. Selon le laboratoire, ce phénomène touche la moitié des personnes traitées après un an et est marqué notamment par une élévation des taux de créatinine. Cette élévation est le principal marqueur d'un dysfonctionnement des reins. Les dégâts causés sur les reins par l'adefovir est probablement due à une **toxicité mitochondriale de ce produit.** Cette toxicité rénale avait été notée par le laboratoire il y a déjà deux ans, et il avait alors monté de nouveaux essais en réduisant la dose administrée, mais visiblement sans résultat très encourageant. **Cette toxicité rénale est préoccupante.** Le laboratoire affirme que les problèmes rénaux disparaissent dans 95% des cas à l'arrêt du médicament. Mais cette disparition peut prendre un an ou plus et les 5% de cas restants ont entraîné la suspicion des membres du panel de la FDA.

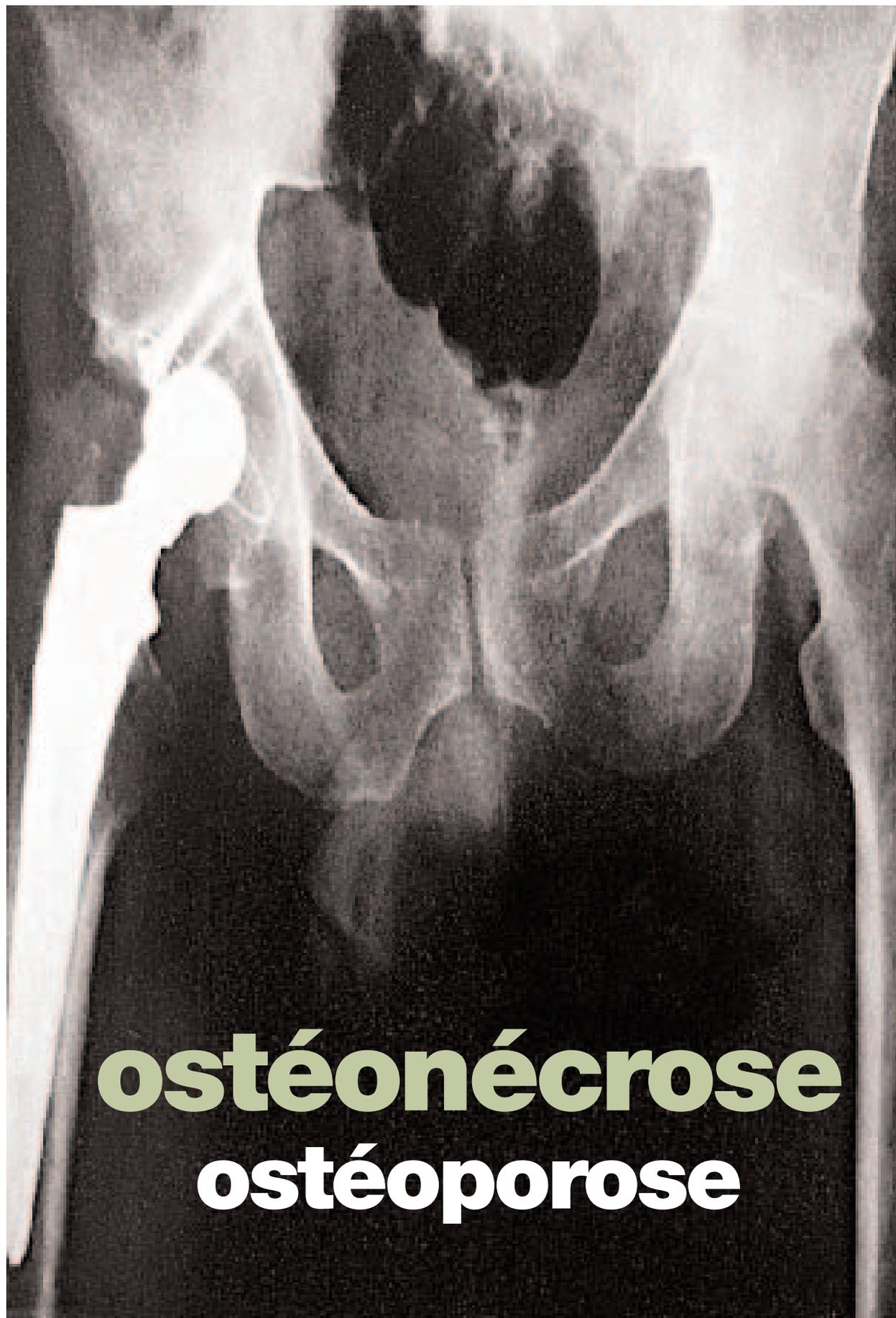
► efficace ?

L'autre aspect déterminant dans le rejet de la FDA est l'**efficacité très limitée de ce médicament.** Comparé à d'autres antirétroviraux, Prévéon[®] a une activité très modeste. Dans l'**essai GS 408**, les patients inclus prenaient déjà une thérapie depuis au moins 8 semaines. Leur charge virale devait néanmoins être supérieure à 2500 copies et leur nombre de CD4 supérieur à 200. L'objectif de l'essai était de voir si l'ajout de l'adefovir à cette thérapie permettait de réduire la charge virale face à un bras placebo. Après 24 semaines de traitement, **la charge virale avait modestement baissé de 0,39 logs** (59%) dans le groupe adefovir contre 0% dans le groupe placebo. **D'autres essais se sont révélés peu concluants.**

Sur le plan des résistances, le laboratoire avait annoncé que des patients ayant pris Rétrovir[®] ou Eпивir[®] pouvaient surmonter les résistances à ces médicaments ; **les résultats s'avèrent là aussi décevants** pour Prévéon[®]. Au final, le rejet de Prévéon[®] est basé sur des résultats d'efficacité peu concluants et des vrais interrogations sur sa toxicité. Même si d'autres médicaments ont été autrefois approuvés alors que leur activité antirétrovirale était modeste (notamment Invirase[®] et Rescriptor[®]), leur toxicité était bien moins importante et dans le cas d'Invirase[®], l'administration conjointe de Norvir[®] permet d'obtenir de bonnes concentrations du médicament, accroissant ainsi son efficacité.

► à suivre

Gilead qui produit Prévéon[®] a décidé d'**arrêter son développement.** Les patients qui suivent un traitement comportant ce médicament pourront le continuer. Mais insistons sur le fait que la surveillance des paramètres de fonctionnement des reins et notamment une mesure très régulière des taux de créatinine est nécessaire. En Europe, c'est mi-février que nous saurons quel sort l'Agence Européenne réservera à Prévéon[®]. Il y a peu de chances que son avis diffère de celui des autorités américaines. **Si vous prenez un traitement comportant du Prévéon[®], il convient de discuter avec votre médecin de l'opportunité de poursuivre ce traitement.** En tout cas, le rejet de Prévéon[®] par les autorités américaines est un message clair à l'industrie pharmaceutique. Si de nouveaux médicaments sont produits dans les classes actuelles, ils doivent faire la preuve qu'ils apportent un réel plus, en terme d'efficacité, d'effets secondaires limités ou de facilité de prise. C'est aussi le signe que la recherche sur des médicaments anti VIH doit explorer de nouvelles cibles. Actuellement, les laboratoires travaillent principalement sur des médicaments qui attaquent deux cibles de la réplication du VIH : la transcriptase inverse et la protéase du virus. **A l'heure où de nombreux patients échappent aux traitements, de nouvelles cibles doivent être développées.**



ostéonécrose
ostéoporose

effets secondaires : les nerfs craquent, les os aussi

Les effets secondaires liés aux antirétroviraux deviennent de plus en plus graves, de plus en plus handicapants. Affectant à court, moyen et long terme plus de 70% des séropositifs sous traitement, ces effets secondaires ne sont pas suffisamment étudiés par l'ANRS et les laboratoires pharmaceutiques. Ils ne sont pas suffisamment pris en compte par les médecins VIH dans le suivi de leurs patients. Aujourd'hui, en plus des lipodystrophies / lipoatrophies, de la toxicité mitochondriale, des neuropathies périphériques, des troubles du système nerveux central, la panoplie des effets secondaires affectant les séropositifs sous traitement antirétroviral s'élargit à l'ostéoporose/ostéonécrose.

► les faits

L'inquiétude a plus d'un an. En février 1999, à la 6ème conférence sur les rétrovirus à Chicago, la publication d'un abstract avait amorcé nos inquiétudes. Appréhension nourrie par la suite lors de la rencontre avec le Dr Roudière. C'est en juin 1999 que nous avons donné l'alerte sur les cas atypiques d'ostéoporose / ostéonécrose (voir Protocoles 10), et devant l'inertie des autorités sanitaires, Act Up-Paris a entrepris de **collecter des informations sur les patients séropositifs souffrant de manifestations d'ostéoporose et d'ostéonécrose** et ne présentant par ailleurs aucun des facteurs à risques propres à ces pathologies. Cette recherche a été menée auprès de **16 structures hospitalières** en faisant appel à la fois au service chargé du suivi de patients VIH et au service spécialisé dans les pathologies osseuses.

Nous avons été dans l'obligation de mener nous-mêmes cette enquête, l'ensemble des structures en charge du suivi de pharmacovigilance (ANRS, AFSSAPS et DGS) ne prenant pas en compte cette nouvelle chez les personnes séropositives, malgré les publications déjà existantes. Ce qui montre, d'une part, **les insuffisances de la pharmacovigilance pour une épidémie qui reste mortelle**, et d'autre part, que **les effets secondaires ne sont pas correctement étudiés, ni suivis** par les structures créées pour faire avancer la

recherche contre le sida.

Cette enquête se trouve corrélée par deux abstracts publiés lors de la 7ème conférence de San Francisco en février dernier (voir en fin de texte).

► ostéoporose

L'ostéoporose est caractérisée par une **diminution de la masse osseuse et par une détérioration de la microarchitecture osseuse**. Ce qui induit une fragilité de l'os et une augmentation du risque de fracture ; col de fémur, vertèbres et extrémité inférieure du radius. **Maladie difficilement diagnos- ticable à un stade précoce**, ce sont les fractures répétées qui alertent les médecins.

Les principaux facteurs à risque sont : un poids faible, des antécédents personnels ou familiaux, l'utilisation de corticoïdes, l'inactivité physique, une carence en vitamine D, l'alcoolisme ou une maladie de l'hémoglobine. L'ostéoporose affecte essentiellement les femmes d'âge mûr après la ménopause.

► ostéonécrose

La nécrose de l'os serait la conséquence d'une augmentation de la taille des cellules graisseuses de la moelle venant comprimer les vaisseaux sanguins qui irriguent l'os, ce qui, schématiquement, induit une **mort de l'os par asphyxie**.

L'ostéonécrose touche essentiellement les hommes, le plus souvent d'âge mûr. La plupart des facteurs à risques recensés se caractérisent par une **perturbation du métabolisme des lipides**, entraînant une accumulation de cholestérol et de triglycérides dans les cellules graisseuses de la moelle osseuse.

Cette maladie est difficilement diagnos- ticable à un stade précoce. Le signe clinique qui permet de donner l'alerte, mais à un stade déjà avancé, est une douleur persistante au niveau de l'aine lorsqu'on se met en station verticale ou quand on essaye de marcher. Cette douleur peut irradier vers le genou ou vers la fesse.

A l'heure actuelle, on peut traiter à un stade précoce mais cela n'empêche pas l'évolution vers des stades plus critiques où seule la chirurgie peut alors être efficace. L'opération chirurgicale consiste en un remplacement de la tête fémorale par une prothèse (d'une durée de vie de dix ans en moyenne).

► vigilance

Nous encourageons vivement les séropositifs à discuter avec leurs médecins de l'opportunité d'un **suivi préventif de ces deux pathologies**.

Certains critères sont à prendre aux sérieux comme l'âge, le sexe, la durée de l'infection à VIH, une perte

de poids supérieure à 10% de la masse corporelle initiale, des signes cliniques de lipodystrophie, un antécédent de traitement à base de corticoïdes, de prise d'anabolisants, une consommation quotidienne importante d'alcool, des triglycérides élevées, du cholestérol (LDL, HDL). Par ailleurs, il existe deux examens permettant un diagnostic précoce : **la mesure de la densité osseuse (densitométrie)** pour l'ostéoporose, et **l'IRM de l'os pour l'ostéonécrose**.

La densitométrie est un examen souvent pratiqué avec dépassement d'honoraire (et peut aller jusqu'à 2.000 F). Certains centres le pratiquent sans dépassement (Saint Antoine, La Roseraie, Cochin).

► **enquête**

Nous avons commencé en novembre dernier une pré-enquête. Les données collectées à ce jour recensent **29 cas d'ostéonécrose / ostéoporose chez des patients séropositifs sous traitement**. Les services contactés font état d'un nombre inquiétant de cas d'ostéonécrose, majoritairement de la tête fémorale, qui se répartissent comme suit : Ostéonécrose : 4 cas à l'hôpital St Antoine, 1 cas à l'hôpital Paul Brousse, 4 cas à l'hôpital Bichat, 2 cas à l'hôpital Henri Mondor, 9 cas à l'hôpital St Louis, 3 cas à l'hôpital Lariboisière, 3 cas à l'hôpital Cochin et 2 cas à l'hôpital La Conception de Marseille. Ostéoporose : 1 cas douteux à l'hôpital Bichat, 1 cas à l'hôpital Cochin. Sachant qu'à ce jour **il n'existe pas de traitement préventif pour les séropositifs**, il est important de connaître le nombre de séropositifs concernés par ces deux pathologies. Pour que cette enquête soit aussi précise que possible, nous demandons aux personnes atteintes par le VIH et affectées par de l'ostéoporose ou de l'ostéonécrose de nous contacter par courrier à l'adresse suivante BP 287-75525 Paris cedex 11 ou par fax au 01 48 06 16 74.

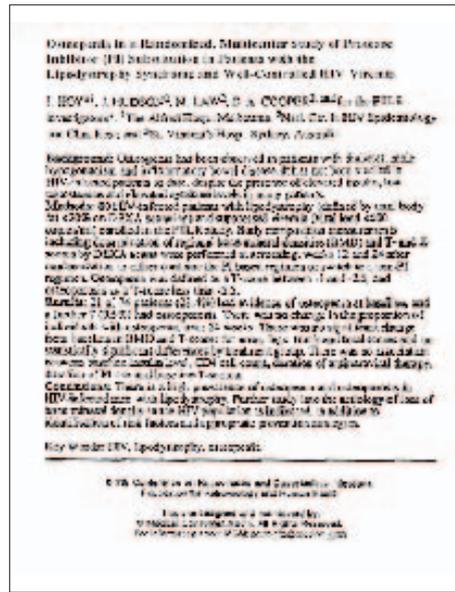
► **exigences**

Au vu des résultats de l'enquête préliminaire que nous avons menée, il nous paraît urgent que la Direction Générale de la Santé prenne rapidement les dispositions suivantes :

- **mise en place d'une cohorte** regroupant les cas recensés afin qu'ils soient étudiés,
- **élargissement de notre enquête** à tous les centres hospitaliers pour recenser le nombre de séropositifs souffrant actuellement de l'une ou l'autre de ces pathologies,
- **constitution d'un groupe d'experts** autour de cette question au sein de l'ANRS,
- **diffusion de l'information** auprès des médecins VIH pour permettre un meilleur suivi de leurs patients,
- **publication de recommandations** de l'AFSSAPS reprenant et vérifiant les données de pharmacovigilance sur ces deux pathologies.

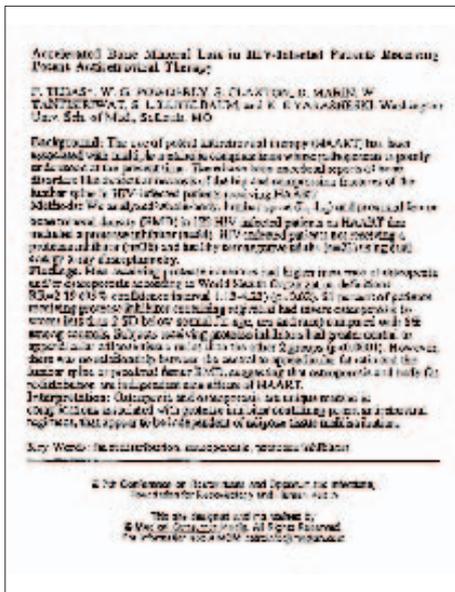
► **abstracts**

Les deux abstracts suivants sont disponibles sur le web www.retroconference.org



Abstract 208 : Ostéonécrose dans une étude multicentrique, randomisée de patients sous IP ayant des lipodystrophies et une charge virale contrôlée.

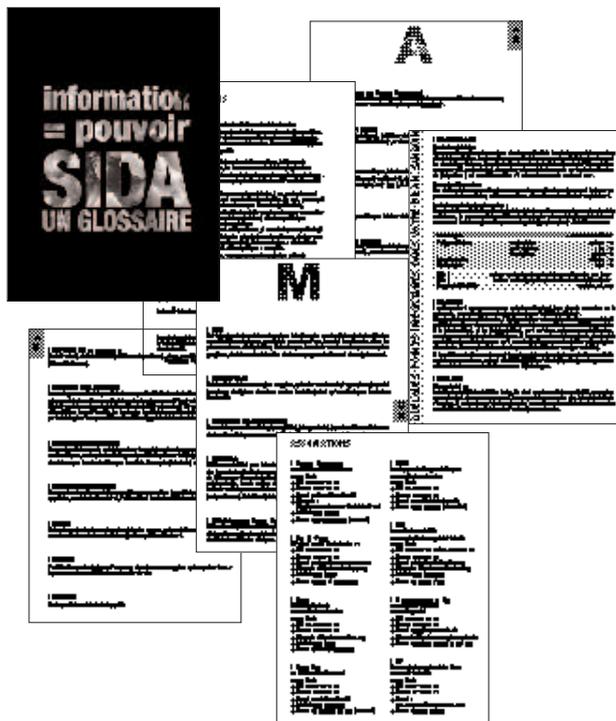
Conclusion : on remarque une forte prévalence d'ostéoporose et d'ostéonécrose chez les hommes séropositifs atteints de lipodystrophies. Des études approfondies sont indiquées pour comprendre le mécanisme de la perte de la densité osseuse chez les séropositifs, ainsi que l'identification des facteurs à risque et les stratégies



de prévention appropriées.

Abstract 207 : Accélération d'une perte minérale des os chez les personnes VIH sous traitement antirétroviral hautement actif

Conclusion : l'ostéoporose et l'ostéonécrose sont des complications du métabolisme original associé à un traitement antirétroviral hautement actif comprenant un inhibiteur de protéase, et qui serait indépendant de la mauvaise distribution des tissus adipeux.



Sida, un glossaire

est le titre du deuxième exemplaire de notre collection Information = Pouvoir. Rédigé par la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris, il a été réalisé sous forme pratique afin de permettre aux malades et à leurs proches de mieux comprendre les termes médicaux, interpréter leur bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec leur médecin et de connaître les principaux acteurs de la lutte contre le sida. Il est complété par une liste des médicaments disponibles actuellement et par des adresses utiles. Ce glossaire est disponible au local d'Act Up-Paris, 45 rue Sedaine, 75011 Paris, ou par correspondance contre une participation de 15 F pour les frais d'envoi. Vous pouvez aussi le consulter sur le web www.actupp.org

appellations

Les médicaments utilisés dans l'infection à VIH portent souvent plusieurs noms. Trois dénominations sont le plus souvent utilisées au cours du développement du produit, par les médecins, les malades ou encore les médias : l'abréviation de la formule chimique (ex : AZT), la dénomination commune internationale (ex : zidovudine) et le nom commercial (ex : Rétrovir®) qui peut varier d'un pays à l'autre. Dans « protocoles », nous avons choisi le nom le plus couramment utilisé. Pour vous repérer, voici les équivalences pour chacun des antirétroviraux.

Type d'antirétroviral	Abréviation de la formule chimique	Dénomination Commune Internationale	Nom commercial
inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	AZT	zidovudine	RETROVIR®
	ddl	didanosine	VIDEX®
	ddC	zalcitabine	HIVID®
	d4T	stavudine	ZERIT®
	3TC	lamivudine	EPIVIR®
	1592	abacavir	ZIAGEN®
inhibiteurs de la protéase		saquinavir	INVIRASE®
		ritonavir	NORVIR®
		indinavir	CRIXIVAN®
		nelfinavir	VIRACEPT®
	141 W 94	amprenavir	AGENERASE®
inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		névirapine	VIRAMUNE®
		delavirdine	RESCRIPTOR®
	DMP 266	efavirenz	SUSTIVA®
	MKC 442	[pas encore]	[pas encore]

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse			
Retrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Wellcome 500-600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	anémie, neutropénie.	stavudine, ribavirine.	suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie (baisse des globules rouges) ou de neutropénie (baisse des globules blancs).
Videx® (ddl/didanosine) Bristol-Myers Squibb 400 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête.	ganciclovir, zalcitabine.	prendre à jeun et à distance des autres médicaments, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
Hivid® (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashs, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatites.	lamivudine, didanosine, stavudine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Wellcome 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue.	zalcitabine.	pas de surveillance particulière.
Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 60 à 80 mg /jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite.	zidovudine, doxorubicine, zalcitabine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite. Zérit pourrait être impliqué dans l'apparition des lipoatrophies (perte de graisse sous-cutanée).
*Ziagen® Glaxo Wellcome 600 mg/jour à l'étude pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, rash, fièvres, nausées.	éthanol.	problèmes d'hypersensibilité qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Ne jamais reprendre le traitement.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse			
Viramune® (nevirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethynil-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
*Rescriptor® (delavirdine) Pharmacia & Upjohn 400 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	éruption cutanée sévère (rash).	rifampicine, rifabutine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash).
Sustiva® (efavirenz, DMP-266) DuPont Pharma 600 mg une fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam, ethynil-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
Inhibiteur de protéase			
Invirase® (saquinavir) Laboratoires Roche 1,800 mg/jour Fortovase® : nouvelle formule de saquinavir 3,600 mg/jour	Peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	à prendre dans les 2 heures qui suivent le repas. Il est recommandé d'associer Invirase avec Norvir en baby dose pour améliorer ses concentrations plasmatiques.
Norvir® (ritonavir) Laboratoires Abbott 1,000-1,200 mg/jour en solution pour les enfants	troubles digestifs, diarrhées, élévation des triglycérides.	astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, primozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	à prendre pendant le repas.
Crixivan® (indinavir) Merck Sharpe & Dohme-Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique	calculs rénaux, sécheresse cutanée, alopecie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine.	à prendre à jeun, avec de l'eau, toutes les huit heures. Boire au minimum 1,5l d'eau pour éviter les calculs rénaux.
Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfénadine, ethynil oestradiol.	surveiller les diarrhées.
			* médicament sans AMM à ce jour.

D'après les recommandations du groupe d'experts (rapport 99).

Nous avons indiqué les principales molécules dont l'emploi avec les antirétroviraux est contre-indiqué ou à éviter. Il convient de préciser à votre médecin tous les autres médicaments que vous prenez.

glossaire

► analogue nucléosidique

Composé synthétique similaire à l'un des nucléotides présents dans l'ADN ou l'ARN d'un virus ou d'un rétrovirus. On utilise généralement ce terme pour désigner les médicaments de la première famille historique des antirétroviraux, les inhibiteurs de la transcriptase inverse (AZT, ddC, ddl, d4T, 3TC à ce jour).

► ANRS

Agence Nationale de Recherche sur le Sida. Elle initie et coordonne les essais cliniques réalisés sur le sida, en France ou en collaboration avec d'autres pays. Ses fonds sont publics. Directeur : Pr. Michel Kazatchkine.

► antiprotéase

Antiviral utilisé dans le traitement du VIH, agissant sur le virus au niveau de sa protéase : INVIRASE®, CRIVIVAN®, NORVIR®, VIRACEPT®.

► antivirogramme

On utilise ce terme par analogie à l'antibiogramme, un test qui détermine la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à des antibiotiques. L'antivirogramme établira le degré de sensibilité du VIH aux antirétroviraux disponibles.

► aveugle

Traitement en aveugle se dit, dans un essai, lorsque le patient ne sait pas quel produit lui est effectivement administré.

► B.P.C. (Bonnes Pratiques Cliniques)

Ensemble de dispositions qui garantissent la qualité dans la conduite d'un essai, le recueil des résultats, les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations.

► biodisponibilité

Efficacité biologique d'un produit (hormone, médicament, etc.) au niveau de son organe cible.

► biopsie

Prélèvement sur un patient ou un animal vivant d'un fragment d'organe, de tissu ou d'une tumeur pour un examen histologique (étude à l'échelle microscopique de l'aspect des cellules, de leurs propriétés chimiques et fonctionnelles). Peut se faire sous anesthésie locale.

► CCPPRB

Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale. Comité émettant un avis chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de protéger les personnes participant à l'essai, soit sur le plan moral, soit sur le plan médical. Un tel comité existe pour des groupes d'hôpitaux et son refus entraîne un refus d'autorisation de l'essai.

► CD4

Protéine de surface caractéristique de certaines cellules comme les macrophages et surtout les lymphocytes T4. Le VIH utilise cette protéine pour pénétrer à l'intérieur de ceux-ci et les détruire. On emploie souvent le terme CD4 pour désigner les lymphocytes T4.

► CD8

Protéine de surface caractéristique des lymphocytes T8. On emploie souvent ce terme pour désigner les lymphocytes T8.

► charge virale

La charge virale plasmatique correspond au nombre de particules virales contenues dans un échantillon de sang. La charge virale, dans le cas du VIH, est de plus en plus utilisée comme marqueur afin de suivre la progression de la maladie et d'autre part mesurer l'efficacité des traitements. Elle s'évalue aujourd'hui à l'aide de deux techniques (PCR et bDNA) et s'exprime en nombre de copies ou en log.

► cohorte

Ensemble de sujets inclus en même temps et suivis dans une étude épidémiologique.

► compassionnel (accès)

Programme sous l'autorité de l'Agence du Médicament qui permet aux personnes atteintes de maladies graves d'accéder à des médicaments expérimentaux.

► compliance

Correspond à l'attitude générale d'un patient au cours d'un essai. Elle consiste entre autre à observer strictement les recommandations concernant les visites et la prise des médicaments.

► consentement éclairé

Nom donné à la procédure par laquelle une personne pèse les avantages et inconvénients de participer à un essai et au bout duquel elle accepte ou renonce librement.

► double aveugle

Les volontaires participant à un essai en double aveugle sont répartis au hasard dans différents groupes (l'un des groupes reçoit le médicament expérimental, un autre le placebo ou le même médicament expérimental mais à une autre dose, ou bien encore un traitement de référence). Ni le volontaire, ni le médecin qui le suit au cours de l'essai ne savent dans quel groupe le hasard l'a affecté.

► échappement

Il peut être soit virologique, soit biologique, clinique ou encore défini par la variation du nombre de CD4.

► escalade de dose

Dans ce type d'essai, quelques volontaires reçoivent une faible dose d'un produit expérimental. Si tout se passe bien, un autre groupe sera autorisé à tester une dose supérieure, et ainsi de suite jusqu'à la dose qui occasionne trop d'effets secondaires (dose maximale tolérée).

► essai clinique

Test d'un produit expérimental chez l'être humain. On parle aussi parfois d'étude clinique. Il peut être **comparatif** (un médicament expérimental est comparé à un médicament de référence ou à un autre produit expérimental), **contrôlé** (dans le cas où le médicament est comparé soit à un placebo, soit à un traitement de référence), **en ouvert** (dans ce cas, les participants et les médecins savent quel produit est donné).

► galénique

Se dit de la forme sous laquelle se présente un médicament (gélule, comprimé, sirop, suppositoire).

► génotypie

L'analyse génotypique détermine la structure des gènes du VIH liés à l'action du virus. Les différentes parties du gène sont numérotées. Si des changements, c'est-à-dire des mutations, interviennent à des endroits donnés, il s'agit d'une résistance génotypique. Mais la présence de mutations ne veut pas forcément dire perte de sensibilité ou résistance du VIH au médicament (voir phénotypie).

► in vitro/in vivo

In vitro : expression latine faisant référence à des expériences de laboratoire conduites sur des cellules ou des germes en culture dans un environnement artificiel.

In vivo : expression latine faisant référence à des études conduites sur des humains ou des animaux vivants dans un contexte naturel.

► INNTI

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse. Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Trois sont disponibles : la delavirdine, l'efavirenz et la névirapine.

► lymphocytes T

Les lymphocytes T4 sont les coordinateurs des différentes réactions immunitaires, ils sont la cible principale du VIH qui les détruit. Les lymphocytes T8 agissent en éliminant les cellules malades.

► MEC

Moniteur d'études cliniques.

► phénotypie

L'analyse phénotypique consiste à cultiver le virus en laboratoire, en lui donnant des cellules à infecter. On ajoute le médicament à tester dans la culture et on examine s'il inhibe la multiplication virale. Si le VIH n'est plus inhibé par ce médicament, c'est qu'il y est résistant : on parle alors de résistance phénotypique. Le plus souvent, celle-ci existe parce le VIH a développé une résistance ou une mutation génotypique (voir génotypie). Théoriquement, si le virus montre une résistance phénotypique à un médicament, alors celui-ci ne sera pas efficace pour traiter le patient mais ce n'est pas une vérité absolue.

► PCR

Polymérase Chain Reaction. Technique biologique de haute sensibilité qui permet de détecter dans le sang et dans les tissus des fragments d'ADN et d'ARN de virus (ex: VIH ou CMV) ou d'autres organismes vivants. C'est la technique, avec ses variantes, qui sert à mesurer la charge virale.

► placebo

Substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer.

► primo-infection

Désigne la période pendant laquelle un sujet est pour la première fois en contact avec un micro-organisme donné. Il correspond à la période d'invasion de l'organisme par le VIH, avant l'apparition des anticorps. Une primo-infection peut être symptomatique ou asymptomatique.

► protocole

Plan détaillé du déroulement d'un essai, de ses justifications scientifiques, de son calendrier, de la population choisie, etc.

► randomisation

Vient du terme anglais "random", qui signifie "hasard", l'équivalent de tirage au sort. Le but de la randomisation dans un essai est de créer deux groupes de sujets comparables pour que les différences observées entre ces groupes de patients soient bien attribuables aux traitements reçus.

► résistance

La résistance correspond à l'aptitude d'un micro-organisme ou d'un parasite à survivre et même à se reproduire en présence de médicaments qui normalement devraient le détruire ou les empêcher de se multiplier. La résistance croisée signifie que deux médicaments produisent le même type de résistances.

► synergie

Interaction de deux ou plusieurs agents dont l'effet conjoint est supérieur à l'effet de chacun. C'est parfois le cas de certains médicaments.

► toxicité

Décrit les effets secondaires liés à un produit et dont la gravité est appréciée selon des échelles décrites dans le protocole.

► transcriptase inverse

Enzyme virale nécessaire à la copie de l'ARN viral en ADN, étape essentielle dans le cycle de vie du virus. Cette enzyme est la cible principale des traitements antiviraux.

► versus

Signifie en latin contre, opposé à. Ce terme indique que, dans un essai, le produit est comparé, soit à un traitement de référence, soit à un placebo.

► *Oui, je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida.*

Par prélèvement mensuel :
 j'autorise Act Up-Paris à prélever la somme de :

50F

100F

200F

autre montant :

sur mon compte tous les 10 du mois je remplis l'autorisation de prélèvement ci-dessus, et je joins à moi-même un relevé d'identité bancaire ou postal.

Par chèque bancaire ou postal
 (CCP Paris 56141D)
 à l'ordre d'Act Up-Paris

200F

300F*

500F

autre montant

* après déduction fiscale mon don ne me revient qu'à 150F.

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 50% du montant de ce don de mes impôts.
 Pour les prélèvements, je recevrai un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année courant janvier.

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 Paris cedex 11
 Tél: 01 40 28 44 75
 Fax: 01 40 06 16 74
 0010@dup(129-fm)
 Email: adup@compuserve.com
 Web: http://www.actup.org
 tel: 034 035 520 0025 - APE: 013E

Par carte bancaire :

500F

300F

200F

autre montant :

numéro de carte :

date d'expiration : mm/aa

merci de noter ici vos nom et adresse pour l'établissement du reçu :

Signature :

PENSEZ AU PRELEVEMENT MENSUEL :
 LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI VOUS CONCRETISEZ VOTRE SOUTIEN TOUT AU LONG DE L'ANNEE

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRESENTEE ENQUETE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES BESOINS SPECIFIQUES DE LA GESTION ET POUR PERMETTRE D'EXERCER LE DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MODIFICATION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. VOTRE DON NE SERA PAS COMMUNIQUE A ACT UP.

AUTORISATION DE PRELEVEMENT :
 J'AUTORISE L'ASSIANCEMENT TENEUR DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR SA QUANTUM LE PERMET, TOUTS LES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREANCIER CI-DESSOUS EN QUOTE LITRE SUR UN PRELEVEMENT LE JOUR OÙ ENFAIRE SUSPENDRE L'EXCUTION MME SIMPLE DEMANDE A L'ASSIANCEMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE REGULARISE DIFFERENDS EVENTUELS LE CREANCIER.

N° NATIONAL DE METTEUR
421 849

NOM, PRENOMS ET ADRESSE DU DEBITEUR :

NOM ET ADRESSE DU CREANCIER :

ACT UP-PARIS
 BP 287
 75525 PARIS CEDEX 11

nom et adresse postale de l'établissement teneur du compte à débiter :

CODE EVENEMENT CODE GLUCHE N° DE COMPTE CLERE

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :
 PA / B / 07 / 96

PRENEZ BIEN NOTE DE RENVoyer CET IMPRIME A ACT UP, ENY JOIGNANT, SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARBONÉ (RIB) (RIB).