

- 2 MEDIAS
- 3 REPERES
- 4 ESSAIS
- 6 ET TOUJOURS COLÈRE
- DOSSIER
- 8 RETOUR DE BUENOS AIRES
- ZOOM
- 12 MITOCHONDRIE
- DOSSIER
- 15 PROBLÈMES DE VIEUX
- 20 BREVES
- 22 GLOSSAIRE
- 24 LE NERF DE LA GUERRE

## [édito]

Après les chiffres internationaux qui annoncent une augmentation de la contamination du VIH dans les pays occidentaux due au relapse, après les chiffres attestant de l'explosion des cas de gonorrhées, voici que depuis plusieurs mois, les médecins et les centres de dépistage notent une nette recrudescence de la syphilis en France comme dans les pays voisins. Depuis le milieu des années 80, cette maladie sexuellement transmissible avait presque disparu, au point que les tests de dépistage en routine ont été abandonnés dans la communauté gay et à l'entrée des prisons. C'est donc avec inquiétude que nous apprenons la réapparition de cette MST, particulièrement contagieuse et même cliniquement sérieuse si elle n'est pas traitée.

L'institut de Veille Sanitaire (InVS) a lancé une enquête et a noté 32 cas de syphilis pour l'ensemble de l'an 2000 et 46 cas pour les 5 premiers mois de 2001 (sur ces 78 cas un seul est une femme). La grande majorité des cas (87%) a été observée à Paris, 9 cas à Lille (11,5%) et 1 cas à Nice (1,3%). Parmi les cas recensés chez des hommes, 75% sont des homosexuels, 10% sont des bisexuels et 15% sont hétérosexuels. L'âge moyen est de 36,4 ans. 53% des personnes sont séropositives et parmi elles, une grande majorité (82,9%) connaissait leur séropositivité avant le diagnostic de syphilis ; 7 patients l'ont découverte au cours du diagnostic de syphilis. Parmi les 34 patients connaissant leur séropositivité, 76,5% bénéficient d'un traitement antirétroviral. La notion de charge virale indétectable est connue pour 22 des 26 patients sous antirétroviraux, 13 (59%) avaient une charge virale indétectable.

Les conclusions à apporter à ces chiffres sont de plusieurs ordres

- cette épidémie naissante n'a rien à voir avec le nombre de cas de syphilis en France au début des années 80 (plus de 1000 cas). Il est possible d'agir tout de suite avant que cela prenne des proportions vraiment très inquiétantes.
- ensuite, la syphilis, contrairement au sida, se traite bien si on la dépiste. Il suffit d'un traitement par antibiotiques. Il faut donc penser à se faire dépister et à consulter dès qu'une anomalie clinique apparaît.

- la diffusion massive de cette information est urgente, il faut pallier au relâchement de la prévention. Nos tractages dans le marais ne suffisent pas, les pouvoirs publics doivent lancer des programmes d'information. Il faut pouvoir reconnaître cette maladie qui peut avoir des complications graves si elle n'est pas traitée.

- les médecins eux-mêmes doivent recevoir un complément d'information car reconnaître une MST qui avait pratiquement disparu il y a 10 ans, est délicat. Des diagnostics erronés ont été faits, et aujourd'hui encore certains médecins traitent ce qu'ils croient être une allergie ou une interaction médicamenteuse.

- la syphilis est très contagieuse, contrairement au VIH. Le germe se transmet par contact direct des muqueuses (bouche, gland, lèvres, anus et même, parfois, sur les pieds ou le cou). Le port de la capote ne prévient donc pas certaines contaminations, ce qui déroutait souvent les personnes qui ont eu des rapports protégés.

- il serait naïf de croire que ces cas de syphilis sont concentrés à Paris. Le nombre de cas à Lille et à Nice l'atteste déjà.

- si le nombre de cas mentionné plus haut paraît peu important, il faut penser que la surveillance de la syphilis n'est pas optimale. En effet, sa déclaration par le médecin n'est plus obligatoire.

- enfin, comme pour toutes les autres MST, la transmission de la syphilis peut potentiellement favoriser la contamination par le VIH.

## [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	INTERVAC	WINDOW				
NAÏFS	NON	NON				
PRÉ-TRAITÉS	OUI	OUI				
CHARGE VIRALE	<50	<200				
NOMBRE DE CD4	>350	>450				
INFECTIONS OPPORTUNISTES	NON	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, 15,24 € soit 100 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 (0,20 /mn soit 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/>

## ► 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)

À Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis six 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, 2,29 € soit 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, 1,52 € soit 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, 2,29 € soit 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) : 7,62 € soit **50 Francs pour 6 numéros.**

**protocoles**  
est un bulletin édité  
par Act Up-Paris.

**Directrice  
de la publication**  
Victoire Patouillard

**Rédactrice  
en chef**  
Claire Vannier

**Design**  
Bleu Cobalt

**Maquette**  
Sylvère Beltrando  
Didier Billon

**Ont participé  
à ce numéro**  
Hugues Fisher  
Maryvonne Molina  
Didier Lestrade  
Alice Meier Oelhke  
Younes Mezziane

**Iconographie**  
Hugues Fischer

**Imprimerie**  
Autographe/Paris

## réunion publique d'information

► la 36<sup>ème</sup> RéPI  
d'Act Up-Paris  
aura pour thème :

**Femmes et VIH**

Elle se déroulera  
le mercredi 28 novembre  
de 19H00 à 22H00  
au Centre Wallonie Bruxelles.

# 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

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.

# 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.

## ► 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).

# intervac

## [ANRS 105]

**étude multicentrique évaluant l'intérêt du PEG-Interféron au cours des interruptions thérapeutiques programmées chez des sujets infectés par le VIH-1, bien contrôlés par leur traitement antirétroviral.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

Il s'adresse à des patients, **en phase chronique**, traités par une association d'**antirétroviraux depuis plus de 6 mois**, sans modification durant les 3 mois précédents l'inclusion, avec des **CD4 > 350 / mm<sup>3</sup>** et une **charge virale < 50 copies / ml** au moment de l'inclusion ainsi que pendant les 6 derniers mois. Ces patients devront avoir eu au moins une charge virale > 10000 copies / ml dans leurs antécédents.

### ► commentaire

- Les interruptions thérapeutiques programmées ont pour objectif de **stimuler la réponse immunitaire** et dans une stratégie au long terme de **réduire la durée des traitements**, de **diminuer les effets indésirables** dus aux médicaments et d'**améliorer la qualité de vie** des patients. Le Peg-Interféron, surtout prescrit au cours de l'hépatite chronique C, utilisé au cours de ces interruptions, pourrait améliorer la réponse immune anti-VIH tout en évitant un rebond virologique trop important. Les effets indésirables liés à l'administration du Peg-Interféron sont nombreux et doivent être largement détaillés par les cliniciens (fièvre, fatigue, diarrhées, dépression, anxiété, troubles de la concentration, insomnies...). Il existera des procédures pour diminuer si besoin les doses d'interféron.

- Dans le cas où le traitement comporte du **Sustiva®**, ce médicament doit être interrompu 7 jours avant les autres antirétroviraux car **son élimination est beaucoup plus longue**, de même avant chaque interruption. Votre médecin doit vous expliquer avec précision comment procéder.

- Au moment d'une **interruption thérapeutique** on a pu constater la **fréquence de rebond de la charge virale** plasmatique (remontée transitoire) et ceci entraîne un **risque accru de transmission virale**. Il est important de rappeler pour toute la durée de l'essai, la **nécessité des rapports protégés** et d'une contraception efficace. Une consultation de prévention peut être utile.

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
**Pr François Boué,**  
**Hôpital Antoine Béchère**  
**92140 Clamart**

**01 45 37 49 56**

**01 49 29 44 87**

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

### ► quel est l'objectif de l'essai ?

**Objectif principal** : Il s'agit de comparer 2 groupes de patients tirés au sort suivant **2 procédures différentes d'interruption** et de connaître dans chacun des groupes le nombre de personnes n'ayant pas besoin de reprendre un traitement antirétroviral en fonction de critères définis auparavant.

**Objectifs secondaires** : Comparer dans les 2 groupes l'**importance du rebond virologique** après 1 mois et 3 mois d'interruption du traitement et l'évolution de la réponse CD4 et CD8, évaluer la tolérance du Peg-Interféron et l'ARN proviral à S48 et S72.

### ► comment se déroule l'essai ?

L'étude durera un **an et demi** et concernera **200 patients**. Les patients seront inclus, après tirage au sort, dans 2 groupes parallèles.

**Groupe I** : 3 interruptions du traitement antirétroviral de 1 mois tous les 3 mois jusqu'à S48 puis arrêt du traitement de S48 à S72.

**Groupe II** : 3 interruptions de traitement antirétroviral de 1 mois tous les 3 mois jusqu'à S48 comprenant 3 cures de Peg-Interféron à chaque interruption de J15 à J35 (1 injection / semaine pendant 4 semaines pour une cure) puis arrêt du traitement antirétroviral de S48 à S72.

### ► quels sont les traitements proposés ?

Il est prévu de **poursuivre le traitement antirétroviral en cours** au moment de l'inclusion. Le Peg-Interféron sera prescrit à raison de 1 injection sous-cutanée de 1,5 microgramme / kg / semaine pendant 4 semaines (**4 injections sur 4 semaines**).

### ► quels sont les critères d'évaluation ?

- Critères de reprise ou de non arrêt du traitement à la 48ème semaine : si la **charge virale** plasmatique devient **supérieure à 30.000 copies / ml** sur deux prélèvements mensuels consécutifs et/ ou si le taux de **CD4** devient **inférieur à 350 / mm<sup>3</sup>** **s'accompagnant d'une perte de 20 %** des CD4 (valeur des CD4 au moment de l'inclusion) sur deux prélèvements mensuels consécutifs.

- Le **critère principal** de jugement est le nombre de patients qui **n'auront pas atteint les critères de reprise** du traitement antirétroviral 6 mois après la fin de chaque procédure d'interruptions thérapeutiques.

- Une **sous-étude chez 60 patients** (30 patients par groupe) est prévue pour une **évaluation immunologique et virologique**.

# window

## [ANRS 106]

**Essai de phase III, randomisé, comparant une stratégie de traitement antirétroviral continu à une stratégie de traitement intermittent chez des sujets infectés par le VIH-1 traités par une association ayant permis de maintenir depuis au moins 6 mois un taux de CD4 > 450 / mm<sup>3</sup> et une charge virale plasmatique inférieure à 200 copies / ml.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes **recevant une ou plusieurs associations d'antirétroviraux bien tolérées** à l'exception de la névirapine et / ou l'abacavir.

### ► commentaire

Dans le contexte actuel, les traitements antirétroviraux semblent devoir être **maintenus de façon indéfinie**, avec les **risques d'échappement virologique** dus à des causes multiples, favorisés en particulier par des **difficultés d'observance** en relation avec des **effets indésirables lourds** (lipodystrophie, troubles du métabolisme des lipides, troubles psychologiques). Une alternative thérapeutique reposant sur un **traitement intermittent** mérite d'être évaluée. C'est ce que cet essai se propose de réaliser.

Quelques remarques :

\* Au moment d'une interruption thérapeutique on a pu constater la **fréquence de rebond de la charge virale plasmatique** (remontée transitoire) et ceci entraîne un risque accru de transmission virale. Il est important de rappeler pour toute la durée de l'essai, la **nécessité des rapports protégés** et d'une contraception efficace. Une consultation de prévention peut être utile.

\* Dans le cas où le traitement comporte du **Sustiva®**, ce médicament doit être interrompu 7 jours avant les autres antirétroviraux car **son élimination est beaucoup plus longue**, de même avant chaque interruption. Votre médecin doit vous expliquer avec précision comment procéder.

\* Des **questionnaires de qualité de vie** vous seront soumis, au début, au milieu et à la fin de l'essai.

### ► quels sont les critères pour y entrer ?

**Charge virale plasmatique < 200 copies / ml** depuis plus de 6 mois et **CD4 > 450 / mm<sup>3</sup>**. Traitement bien toléré (**la névirapine et / ou l'abacavir sont exclus**).

### ► quel est l'objectif de cet essai ?

#### Objectif principal

**Comparer les délais de survenue d'un échec immunologique** (taux de CD4 devenant inférieur à 300 / mm<sup>3</sup> sur deux prélèvements consécutifs à deux semaines d'intervalle) chez des patients répartis par tirage au sort **dans deux groupes**, l'un correspondant à un **traitement continu**, l'autre à un **traitement intermittent**, sur une durée de 96 semaines.

#### Objectifs secondaires

- **Efficacité** : Incidence des manifestations cliniques VIH, proportion de patients ayant un taux de CD4 > 450 / mm<sup>3</sup> à 96 semaines (S96), une charge virale < 50 copies / ml S16, S32, S48, S64, S80, S96, ainsi que de ceux dont la charge virale sera < 200 copies / ml ou > 1000 / ml.

- **Tolérance** : Evolution des troubles métaboliques et morphologiques, importance des effets indésirables en particulier au moment des reprises du traitement antirétroviral, observance thérapeutique dans les 2 groupes et qualité de vie.

### ► comment se déroule l'essai ?

C'est un **essai de phase III**, comparatif, sans insu sur les traitements, multicentrique. Il devrait concerner environ 200 patients dans chaque groupe (**400 au total**) et durer, en comptant la période d'inclusion, environ **3 ans**. Les patients sont tirés au sort et répartis en 2 groupes.

- **Groupe I** : poursuite du traitement en continu.

- **Groupe II** : poursuite du traitement de façon intermittente, c'est à dire 8 semaines d'interruption puis 8 semaines de reprise du traitement (6 cycles au total). La participation d'un patient est donc de 96 semaines.

### ► quels sont les critères d'évaluation ?

**Délai de survenue et fréquence à la 96<sup>ème</sup> semaine de l'échec immunologique** c'est à dire si les CD4 sont < 300 / mm<sup>3</sup> sur 2 prélèvements consécutifs à 2 semaines d'intervalle.

**Nombre et délais des abandons.**

**Progression clinique de la maladie.**

**Pourcentage de patients indétectables** avant chaque reprise du traitement dans le groupe intermittent et dans le groupe continu à ma même échéance.

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**

**Pr Bruno Marchou,**

**Hôpital Purpan 31059 Toulouse**

**Pr Jean-Michel Molina,**

**Hôpital Saint Louis 75475 Paris 10**

**05 61 77 21 50**

**01 42 49 90 66**

**01 49 29 44 87**

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

# 6 et toujours

## ► cophar

Quelques nouvelles de l'ANRS (septembre 2001) : On connaîtra bientôt les résultats de l'essai ANRS 102 "COPHAR-1", qui visait à déterminer **les concentrations plasmatiques de l'indinavir et du nelfinavir et leurs variations**, chez des patients ayant une charge virale indétectable, afin de **déterminer** pour chacune de ces molécules **une concentration efficace et bien tolérée**.

Cet essai serait bientôt suivi par "COPHAR-2" destiné à montrer l'**intérêt d'un suivi pharmacologiques des concentrations plasmatiques des antiprotéases**, en proposant aux patients une éventuelle adaptation des posologies. Nous nous battons depuis bientôt deux ans pour l'utilisation rationnelle, accessible au plus grand nombre, des dosages plasmatiques, il nous semble donc nécessaire que des essais de ce type soient mis en place et menés à terme.

## ► ribavic

L'essai ANRS HC 02 "RIBAVIC" évalue l'**activité du Peg-Interféron comparé à l'Interféron alpha-2b en association avec la ribavirine** chez des patients porteurs d'une hépatite chronique C non traitée et **co-infectés** par le VIH. Pour l'instant cet essai a inclus environ **390 personnes** sur les 500 prévues. Sans attendre la fin des inclusions, l'ANRS prévoit de **mettre en place une cohorte de suivi pour les patients de cet essai**. Ce suivi se poursuivrait jusqu'en 2005, soit un suivi moyen de 3,5 ans pour chaque patient. Il permettrait de connaître **le bénéfice au long terme d'une bithérapie anti-VHC et l'évolution des deux pathologies**.

# pas de temps à perdre avec les malades

## ► petit rappel

Les études chez l'homme sont divisées en quatre phases.

**Phase I** : étude des tolérances biologique et clinique, de la toxicité, à différentes doses.

**Phase II** : étude d'efficacité thérapeutique et recherche des doses optimales.

**Phase III** : correspond souvent à plusieurs essais comparatifs pour apprécier l'effet thérapeutique et les effets indésirables à moyen terme. Cette phase débouche éventuellement sur une autorisation de mise sur le marché (AMM).

**Phase IV** : étude permettant d'affiner les connaissances sur un médicament, de mieux préciser les modalités de son utilisation, de recueillir le plus d'informations possible sur la tolérance du produit, l'apparition d'une toxicité ou d'effets indésirables non identifiés préalablement. C'est la phase dite de pharmacovigilance qui correspond aux conditions habituelles de prescription.

## ► illustrons

Tout le monde le sait : la nouvelle antiprotéase des laboratoires Abbott, le Kaletra<sup>®</sup>, est un succès. Les associations se sont mobilisées, il y a plus d'un an, pour un accès élargi de cette molécule et Abbott a réussi à faire le forcing en la **distribuant selon son rythme, sans prendre en compte l'urgence d'un accès élargi pour les personnes en situation d'échappement thérapeutique**. Du coup, l'ATU de cohorte (Autorisation Temporaire d'Utilisation) qui s'est ouverte en mars 2000, a pu inclure des patients selon une progression naturelle, sans brusquer les possibilités de production de l'industriel. Le **premier rapport d'Abbott sur cette ATU**, qui

date du 18 juin dernier, porte sur la période du 30 décembre 1999 au 31 décembre 2000. Dans ce rapport, on note le succès de cet accès pré-AMM qui a inclus **2.825 personnes** en France. La majorité des personnes qui ont accès au Kaletra<sup>®</sup> se trouvent dans la région parisienne, avec 1.042 personnes, mais la région PACA dispose aussi de 551 places et Rhône Alpes de 217 places. **Les principaux effets secondaires** sont les diarrhées, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et l'hyperlipidémie. Les événements indésirables sont surtout **concentrés au niveau digestif**. **Sur le long terme**, les associations sont de plus en plus inquiètes par les **problèmes cardio-vasculaires** que pourrait provoquer ce produit miracle.

## ► nouvelle tactique

Depuis, Abbott semble avoir accéléré son travail de marketing sur le Kaletra<sup>®</sup>. Non content d'avoir un produit dont l'**efficacité antirétrovirale ne fait aucun doute**, le laboratoire a envahi les services hospitaliers avec une **nouvelle arme : les enquêtes de cohorte observationnelles**. C'est quoi, ça, direz-vous ? Juste **une nouvelle façon de fourguer le produit**. On le sait, les associations de lutte contre le sida sont très attentives aux effets secondaires. Ainsi, nous demandons des essais de Phase IV après l'Autorisation de Mise sur le Marché des nouveaux traitements pour mieux suivre la tolérance de ces produits sur le long terme (1, 2, 3 ou 4 ans). **Ces études coûtent cher, les laboratoires refusent de les mener**. Alors, ils inventent de nouveaux trucs. Des essais sur une période courte qui permettraient d'évaluer l'observance et la tolérance clinique et biologique des produits.

## ► kaléobs

La première étude de ce type menée par Abbott, **Kaleobs, n'est en fait qu'une incitation à la prescription de Kalétra®**, nouvelle antiprotéase d'Abbott. Cette étude montée par le service marketing, **contre-vent à la loi Hurriez** pour la protection des malades dans le cadre de la recherche clinique, l'AFSSaPS l'a justement épinglée à ce titre. On essaye de nous faire croire qu'on va suivre à la loupe les patients sous Kaletra® mais **ce qui intéresse avant tout le laboratoire, c'est qu'un maximum de médecins prescrivent le produit**. Pour ce faire, on leur offre des petits cadeaux (en l'occurrence un cahier d'observation électronique, le Visor Deluxe, une sorte de Palm Pilot) et on lance une grande opération de marketing en direction de 200 médecins dans les hôpitaux, avec pour objectif d'inclure 2.000 patients en un temps record. Tout ceci ne serait **pas si grave si la durée de l'essai n'était que de 18 mois** alors que nous savons que les effets secondaires peuvent apparaître au-delà de cette période. De plus **la feuille de consentement éclairé en direction des volontaires de l'essai cache étrangement les effets secondaires et la toxicité du produit**. On ne peut que se demander, naïvement, quels sont les liens financiers entre l'industriel et les cliniciens investigateurs de cet essai. Le TRT-5, qui regroupe les principales associations de lutte contre le sida, se demande aussi **quelle peut être la véracité des données recueillies d'une manière non indépendante par un laboratoire sur son propre produit**. Les représentants d'Abbott argumentent que Kaleobs pourrait être intéressant pour étudier les malades qui sont résistants au Kaletra® mais cet argument ne tient pas car l'essai s'adresse à des naïfs de traitement.

## ► de pire en pire

Comme si Kaleobs ne suffisait pas, Abbott a sorti récemment de sa manche **une autre étude, grotesque ; Plato**, qui, elle, suit les malades pendant 8 semaines, **durée, parfaitement insuffisante** pour l'évaluation de la tolérance. Comment évaluer les effets secondaires pendant une période aussi courte ? A part les problèmes digestifs, que pourra-t-on voir ? Ne serait-ce pas une preuve de plus qu'Abbott veut écraser le marché avec Kaletra® ? Dans l'histoire du développement des nouvelles molécules, de tels essais ont été menés, en particulier sur le Viracept de Roche. Mais les données de cet essai n'ont jamais été présentées, **ce qui fait penser que ce qui motive les industriels n'est pas tant le recueil de données médicales que le simple intérêt commercial**. Surtout que, pour l'instant, le **Kaletra® d'Abbott est vendu à son prix le plus fort** avant la discussion définitive de son prix au moment de sa prochaine Autorisation de Mise sur le Marché.

## ► demande

Du fait des **insuffisances de la pharmaco-vigilance** dans le cadre VIH, du fait du **besoin urgent d'essais de phase IV**, du fait de la **multiplication des effets secondaires**, nous adressons régulièrement, depuis

plusieurs années des courriers aux laboratoires pharmaceutiques, le dernier en date étant parti le 8 juin.

**Certains laboratoires ont entendu nos revendications**, comme GlaxoSmithKline qui nous répond : " l'évaluation permanente de la tolérance de nos médicaments est une de nos missions essentielles ", et **propose une réunion avec les associations de malades pour en envisager les modalités**. Mais du côté d'Abbott : silence, puis mépris. Lors d'une conversation téléphonique à notre initiative, **Jean-Pierre Chauvin**, cadre supérieur du laboratoire Abbott, responsable des essais cliniques, nous a affirmé : " **Je n'ai pas de temps à perdre avec vous**. Et de toute façon les essais de phase IV ne sont pas de la seule responsabilité des laboratoires. " Cette réponse, insultante pour les malades qui souffrent de l'intolérance de leur traitement, **reflète-t-elle la seule opinion de Jean-Pierre Chauvin, ou aussi celle de la direction d'Abbott ?** Toujours est-il qu'il estime avoir déjà mené ce type d'essai. Se réfère-t-il à Plato ? Se réfère-t-il à Kaléobs ? **Nous avons vu ce que ces deux simili-études valent**. Plutôt que mettre en œuvre de réels essais cliniques dont ils auraient la charge financière, Abbott préfère mener des études financées indirectement par la Sécurité Sociale. Le principe d'une étude clinique consiste dans le recueil auprès des prescripteurs de certaines données de tolérance, sans qu'aucune autorité extérieure ait avalisé la validité, la nécessité, et la rigueur de cette étude. Si, par le passé, **ces études, manipulées avec prudence et éthique**, se sont avérées opportunes pour l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, il semble bien que pour Abbott, elles soient totalement inféodées à une stratégie de marketing. **Elles ne peuvent donc en aucun cas constituer une étude phase IV**, et leur financement indirect par la Sécurité Sociale est une aberration face aux malades qui souffrent au quotidien d'une intolérance à leurs traitements.

## ► exigences

Nous attendons donc de l'AFSSaPS et de la DGS qu'elles se prononcent sur la position d'Abbott concernant les essais de phase IV. Le laboratoire Abbott doit être déchu de l'exploitation de toutes données émanant d'une étude financée indirectement par la Sécurité Sociale. Enfin, **ces études, essentielles doivent être exploitées par des agences médicales indépendantes, qui, elles, ont du " temps à perdre " pour les malades.**





# les pistes de **Buenos Aires**



**La première conférence de l'International Aids Society (IAS) sur la pathogénèse et les traitements du VIH s'est tenue du 8 au 11 juillet 2001 à Buenos Aires, en Argentine. Cette conférence était organisée autour de la relation entre recherche fondamentale et pratique clinique. Aussi y a-t-on assisté à un savant mélange de présentations extrêmement théoriques et techniques et de résultats d'études cliniques, tout l'intérêt résidant dans la démonstration de ce que chacune de ces approches pouvait apporter à l'autre. Ce fut donc une conférence particulièrement intéressante pour comprendre les mécanismes en jeu et l'implication de ce savoir dans la pratique médicale quotidienne. Regroupés en nombreux thèmes, voici une mise en exergue des résultats les plus intéressants et des avancées les plus attendues.**

### ► réservoirs

Sous ce mot se cache une double définition. D'une part, nous savons que le virus, en infectant une cellule, **copie son patrimoine génétique dans celui de la cellule qu'il infecte**. Cette dernière va alors dans certaines circonstances se mettre à produire des virus. Mais si elle ne s'active pas immédiatement, elle **peut vivre longtemps comme cachée** - on dira latente - et **servir ainsi de "réservoir" à virus**. D'autre part, les cellules ainsi infectées **peuvent se regrouper en divers endroits du corps** où il sera difficile de les déloger car la pénétration des antiviraux y est plus difficile. Dans ces lieux, B. Patterson (Chicago, USA) nous fait remarquer que, **chez des personnes dont la charge virale est devenue indétectable, la réplication du virus persiste**. S'agissant principalement des macrophages et du tissu lymphoïde, tout se passe comme si les traitements, par ailleurs efficaces, étaient insuffisants dans ces compartiments. Poursuivant son inlassable quête de l'éradication, D. Ho (New York, USA) nous montre **qu'après la décroissance de la charge virale sous traitement antirétroviral puissant, on atteint une phase de décroissance plus lente, vraisemblablement due à la persistance de la réplication dans ces zones réservoirs**. Ses derniers essais cliniques utilisant des traitements plus puissants grâce aux nouvelles molécules, montre que la décroissance de cette virémie peut être accélérée avec des molécules plus efficaces. **Parmi les zones où le virus est difficile à éliminer, il en est une de particulière importance : le sperme**. En effet, la présence de virus dans le sperme permet la contamination par des rapports sexuels non protégés. A. Lefeuvre (Toulon, France) a montré que, **malgré une charge virale dans le sang devenue indétectable grâce à un traitement efficace, elle diminue beaucoup plus tardivement dans le sperme**. Il est

question d'un **retard d'environ 18 mois entre les deux**. Ceci démontre clairement que, contrairement à une idée largement répandue chez les personnes atteintes, **la charge virale indétectable n'est pas signe de diminution du risque de contamination**. Pour comprendre un peu mieux les effets potentiels des cellules infectées latentes, C. Rouzioux (Necker, Paris, France) propose d'utiliser un **nouveau marqueur** permettant d'évaluer le risque d'évolution de l'infection. Il s'agit de **mesurer la quantité d'ADN proviral présent dans les cellules du sang**. Cette étude, réalisée avec 405 patients de la cohorte française SEROCO commencée en 1988, a permis de montrer que **le risque de progression vers le sida est bien mieux mesuré par l'évaluation de l'ADN proviral que par la charge virale ou le nombre de lymphocytes CD4** dans la période avant une mise sous traitement. Cela peut se comprendre si on considère que la charge virale mesure l'activité du virus à un instant donné, la baisse de CD4 est la conséquence de cette activité, tandis que la charge d'ADN proviral représente la capacité des cellules infectées à produire du virus. Toute notre attention devra se porter sur cette proposition intéressante, car **selon les recommandations actuelles, les personnes ayant un nombre de CD4 suffisant pour attendre ne se verraient proposées un traitement que si elles ont une charge virale élevée**. Or, en prenant en compte également la mesure d'ADN proviral, les choses ne sont pas aussi simples : ceux qui ont **une charge virale élevée et une mesure d'ADN proviral faible auraient un faible potentiel d'évolution** et le traitement pourrait éventuellement être différé. Mais surtout, les personnes dont **la charge virale est faible et la mesure d'ADN proviral élevé, ont donc un potentiel d'évolution de l'infection élevé**, ce qui n'apparaît pas avec les mesures actuelles, et ces personnes ne se verront pas proposer un traitement alors qu'ils le devraient. Diplomatique, Christine Rouzioux conclut qu'**il faut que ces résultats soient encore étayés par d'autres études** et nous a confié qu'il ne faut pas se précipiter car il ne faudrait pas que, mal compris et donc mal utilisé, ce marqueur ne donne pas les résultats escomptés.

### ► résistances et nouvelles molécules

La science fondamentale se met au service de la thérapeutique. Présentés entre autres par J. Mellors (Pittsburgh, USA), **les modèles théoriques** permettant d'expliquer les processus de résistance du virus aux antiviraux **peuvent permettre de comprendre comment concevoir des traitements plus efficaces** c'est-à-dire capables de rester actifs contre des virus devenus résistants aux autres molécules ou malgré les mutations que pourraient subir le virus. C'est sur ces bases que R. Murphy (Chicago, USA) nous propose une sorte de **palmarès des nouvelles molécules** actuellement en essais cliniques : **Tipranavir** : Produit extrêmement prometteur quant à son **efficacité contre des virus résistants à 3 ou 4 autres antiprotéases**. Les derniers essais semblent montrer une meilleure efficacité à plus faible dose qu'à haute dose. Mais cela serait dû à une toxicité à forte dose



provoquant des diarrhées qui élimineraient une partie du produit. **Les essais de dose réalisés jusque là ne sont donc pas assez concluants** car il ne faudrait pas ajuster la dose en fonction de la survenue de diarrhées. D'autres essais pour déterminer la dose optimale sont donc nécessaires. Compte tenu du calendrier, le laboratoire avance une échéance de fin 2002 - début 2003 pour la mise sur le marché de cette molécule.

**BMS 232-632 ou atazanavir** : Son efficacité est comparable au nelfinavir. Cette molécule est **active contre des virus résistants à 2 antiprotéases actuelles**. Elle l'est **beaucoup moins quand cette résistance est supérieure** (3 antiprotéases ou plus) Mais l'atazanavir ne provoque pas de remontée des triglycérides contrairement aux autres antiprotéases. En revanche, on remarque une augmentation de la bilirubine.

**T1249** : Cet autre inhibiteur de fusion est de **même constitution que le T20** actuellement en cours d'essais. Mieux étudié, il a surtout l'avantage d'être **actif contre les virus devenus résistants au T20** et ne devrait pas aussi facilement provoquer l'apparition de résistances.

**Ténofovir** : Sa structure moléculaire est extrêmement **bien adaptée pour inhiber la transcriptase inverse**. Il est également doué d'un **fort pouvoir actif contre des virus résistants à la plupart des inhibiteurs de la transcriptase inverse**. Les résultats publiés montrent que, même dans des cas de résistances connues aux médicaments de cette classe, il reste encore largement efficace.

## ► association

La présentation de résultats d'un essai comparant une trithérapie de référence à l'association lopinavir + ritonavir + efavirenz + tenofovir + 3TC montre une efficacité supérieure de cette dernière combinaison principalement pour ce qui concerne la décroissance de charge virale.

A noter également : **l'hydroxyurée**, qui a mauvaise presse depuis quelques cas fatals de toxicité, reste tout de même un **produit capable d'apporter des solutions dans certains cas difficiles**, comme chez les patients en échappement. C'est ce qu'a montré A.Lafeuillade (Toulon, France) dans un essai comparant chez des malades en échappement l'efficacité d'un traitement classique à ce même traitement plus l'hydroxyurée ou le tout plus des cures d'interleukine-2. Si **la charge virale a été beaucoup mieux contrôlée, le nombre de CD4 est en baisse dans le groupe traitement standard plus hydroxyurée**. Mais les cures d'IL-2 permettent de pallier à cet inconvénient car **le groupe recevant de l'hydroxyurée et de l'IL-2 a un nombre de CD4 en augmentation**, comparable à celle du groupe témoin. Il n'en reste pas moins que deux personnes recevant l'hydroxyurée ont du sortir de l'essai en raison d'**effets secondaires graves**. L'hydroxyurée reste donc un produit problématique à cause de sa toxicité mais capable de rendre des services chez ceux qui le tolèrent.

## ► adhérence

Diverses présentations concernant les tests de résistance et leur utilité pour améliorer le choix de traitements ont été essentiellement faites **par les fournisseurs de ces tests**. Il semble que **leur intérêt a fortement chuté** depuis la publication de résultats d'essais destinés à évaluer l'intérêt de ces mesures qui ont conclu sur une faible diffé-

rence entre ceux dont les traitements étaient choisis selon le résultat des tests et ceux ne l'ayant pas utilisé. Faudrait-il en conclure que, comme le suggèrent des présentations d'études sur l'adhérence des patients aux traitements que **l'adaptation personnalisée d'un traitement vaut parfois mieux que son efficacité théorique ?**

Leurs résultats montrent clairement que **l'adhérence au traitement est un facteur essentiel de réussite thérapeutique à long terme**. La recherche des causes de mauvaise adhérence a permis de conclure que le choix d'un traitement ne doit pas être guidé par des facteurs purement médicaux mais doit avant tout tenir compte des rythmes et des habitudes des personnes qui les prennent. Ainsi, on voit qu'un traitement pas forcément plus efficace dans les essais cliniques habituels, peut donner de meilleurs résultats seulement **parce qu'il est plus simple à prendre**.

Mais, plus simplement encore, l'adhérence est améliorée chez ceux chez qui on a su **éviter les effets secondaires par une meilleure adaptation du traitement**. La preuve a de nouveau été apportée à Buenos Aires que les dosages de médicaments dans le sang sont d'un apport précieux pour obtenir un traitement efficace et éviter une toxicité excessive.

## ► effets secondaires

L'analyse de la constitution osseuse par **l'imagerie DEXA apparaît comme le meilleur moyen de diagnostic des problèmes osseux** selon P. Tebas (St Louis, USA). Il a rappelé en préambule que les os, qui nous semblent un système stable et immuable, en fait, se renouvellent constamment. On peut chiffrer ce renouvellement à environ 10% par an. Cela signifie qu'**il se crée à tout instant de l'os nouveau tandis qu'il s'en détruit une certaine quantité**. Il faut au moins être à l'équilibre de ces deux phénomènes sinon c'est l'**ostéopénie**. Les résultats d'une étude sur 900 personnes sous divers traitements a permis de montrer divers **phénomènes qui provoquent, chez les personnes atteintes une déficience osseuse** :

- **l'infection à VIH elle-même** est responsable pour une part de l'ostéopénie ;
- **les antiprotéases** sont à l'origine de perturbations métaboliques induisant directement une insuffisance de reconstruction osseuse et plus particulièrement l'indinavir, mais moins le ritonavir ou le nelfinavir ;
- **la toxicité mitochondriale**, provoquée par certains antiviraux, est responsable du même phénomène (lire l'article sur les mitochondries p.12) ;
- **le phénomène de lipodystrophie** s'accompagne de certaines perturbations métaboliques qui provoquent l'ostéopénie.

Il est clair que ces phénomènes d'ostéopénie dès lors ne sont pas à imputer à une seule cause, un médicament ou une classe de médicaments qu'il conviendrait d'éviter, mais pratiquement à la plupart des antiviraux ainsi qu'à l'activité induite par le virus lui-même.

Une majorité d'études des phénomènes de **toxicité mitochondriale** montrent qu'elle est **réversible à l'arrêt des traitements qui la provoquent**, c'est à dire les inhibiteurs de la transcriptase inverse. Une nouvelle quelque peu rassurante, encore faut-il pouvoir s'en passer...

La survenue de phénomènes d'**hypersensibilité** aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse



a été étudiée. Il ressort essentiellement de cette étude que les traitements associant **abacavir et névirapine exposent largement plus que les autres associations à la survenue de rash cutanés.**

En étudiant globalement les résultats de plusieurs cohortes s'étant intéressées aux lipodystrophies, il s'avère que pratiquement **50% des personnes qui prennent un traitement associant inhibiteurs de la transcriptase inverse et antiprotéases en sont atteintes.** Il est à noter que les personnes subissant ce phénomène sont principalement celles **dont la charge virale a été maîtrisée par le traitement.** Cette méta-analyse montre également que les traitements à base d'**inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont pas en cause.** Un point intéressant est aussi que le virus n'est pas en cause, **il s'agit bien d'un effet des médicaments.** En revanche, A. Carr (Sydney, Australie), tentant de trouver un traitement de substitution à des personnes souffrant de lipodystrophies conclut son essai par deux résultats peu encourageant : **la suppression de l'AZT ou du D4T ne sont pas suivis de régression des phénomènes lipodystrophiques.** L'utilisation d'un traitement sans inhibiteurs de protéases et sans AZT ou D4T, s'il permet de supprimer les causes des lipodystrophies et rétablir l'équilibre métabolique, n'est pas suffisamment efficace contre l'infection virale.

Devant le constat qu'il est difficile de faire quelque chose pour contrecarrer ce problème outre l'arrêt des traitements incriminés, une conclusion proposée est qu'**il est urgent de trouver de nouvelles molécules capables d'éviter ces problèmes** mais aussi qu'**il est essentiel de multiplier les essais de phase IV** (pharmacovigilance) pour bien comprendre quelles substances ou quelles associations sont particulièrement en cause.

## ► interruptions de traitements

Les interruptions de traitement ont aussi été copieusement discutées. A. Fauci (Hôpital Bethesda, USA) a fait le point sur l'état des connaissances dans ce domaine. Différents objectifs sont visés par cette technique. L'idée de **stimulation immunitaire par des interruptions de traitement** exposant périodiquement le système immunitaire au virus **ne semble vraiment plus beaucoup d'actualité** compte tenu de l'extrême variabilité des résultats obtenus. On constate que cela marche d'autant moins que les malades ont été longuement exposés au virus. Par ailleurs, **ces interruptions font planer un risque de génération de souches virales résistantes** non négligeable. La seule piste d'interruptions de traitement vraiment intéressante actuellement est celle de **cycles courts : 1 semaine avec, une semaine sans.** Cette formule, outre qu'il semble maintenant clair qu'elle **n'expose pas à des risques d'échappement**, permet de **diminuer de manière conséquente la quantité de médicaments** absorbés. Et cela marche ! Les essais de ce type montrent que les effets secondaires peuvent être réduits. Ainsi, après six mois de ce régime, on constate une diminution significative du taux de triglycérides et de cholestérol.

## ► vhc

Une **petite nouveauté semble d'un grand intérêt** pour les personnes atteintes d'hépatite C : dans un paysage thérapeutique que l'on croyait immuablement bloqué à la seule association Interféron plus ribavirine, traitement dont on sait que les résultats ne sont pas miraculeux, tout au plus 50% de succès, un petit nouveau pourrait contribuer à plus d'efficacité. La nouvelle forme de l'interféron, **le PEG-interféron alpha 2A** (au lieu 2B actuellement) **montre une activité de ce traitement nettement supérieure.** On pourrait atteindre les 80% d'efficacité. Un **essai international** pour l'évaluer a commencé, l'essai **APRICOT**. C'est un essai à long terme dont les résultats finaux sont prévus pour 2003.

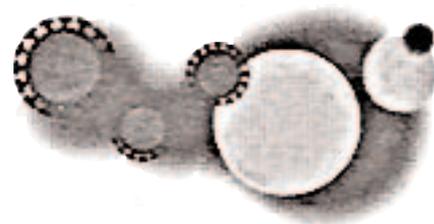
## ► vaccins

Voilà un **terrain difficile pour la recherche** qui ne cesse de dissenter sur les raisons de la réponse immunitaire incomplète et en tous cas insuffisante des candidats vaccins testés en laboratoire. **VCP 1452 un des candidats les plus prometteurs** et, pour le coup, en cours d'essais de phase II. Les promoteurs de ce vaccin espèrent donc pouvoir proposer en essai de phase III pour la fin 2002. Il s'agit du Protocole 501 de l'HVTN. Ce projet d'essai de phase III serait organisé en 3 bras : l'un recevant le vaccin VCP1452, le second recevrait le vaccin VCP1452 associé à un autre candidat vaccin et le troisième bras un placebo. **La discussion sur l'intérêt d'un tel essai est à l'heure actuelle très vive car rien n'est garanti quant à l'efficacité de ce vaccin.** Les promoteurs de cet essai s'en expliquent ainsi : l'efficacité à 100% n'est pas garantie. Mais, d'une part aucun vaccin n'a une efficacité à 100%, d'autre part, faut-il attendre d'avoir une efficacité maximale pour essayer ? Combien de gens peut-on protéger avec un vaccin efficace à, par exemple, 50% ? **Il y a urgence à commencer ces essais**, mais, pour autant, il faut compter 5 à 6 ans pour avoir un résultat, on ne peut pas pousser les gens à se contaminer, au contraire, leur comportement ne devrait pas être différent parce qu'ils ont reçu un vaccin. **Il faut donc du temps pour avoir des résultats significatifs.** Ne pas faire d'essais parce que les vaccins proposés sont trop peu efficaces, c'est ne pas savoir si les pistes de recherche sont bonnes.

## ► conférence de Paris

Malgré les apparences, **ce résumé est rapide et loin d'être exhaustif.** Les lecteurs intéressés et anglophones pourront encore en apprendre d'avantage en consultant le site de l'IAS : **www.ias.se** ou plus directement, le site de la conférence : **www.aids2001ias.org** où il est possible de suivre une sélection des sessions enregistrées, image et son.

L'Argentine nous a accueillis avec tout ce que les Argentins savent donner de chaleur et d'hospitalité. Gageons qu'il en sera de même **à Paris, du 13 au 17 juillet 2003**, où se tiendra la deuxième conférence de l'IAS sur la pathogénèse et les traitements du VIH, sous la haute présidence de Michel KAZATCHKINE, Directeur de l'ANRS.





# au coeur de la centrale

**Dans les congrès, les symposiums traitant du VIH mais aussi chez votre médecin la toxicité mitochondriale de certains médicaments antiviraux est fréquemment évoquée pour expliquer la survenue d'effets secondaires.**

## ► toxicité mitochondriale : explications

Les mitochondries sont des **micro-organismes présents dans le cytoplasme de toutes les cellules** à l'exception des globules rouges. Elles sont la **source principale de l'énergie** dont les cellules de l'organisme ont besoin pour vivre.

**Certains médicaments peuvent être toxiques pour les mitochondries**, c'est ce que l'on appelle la toxicité mitochondriale. Dans le cadre du traitement de l'infection à VIH par des antiviraux des études ont mis en évidence les **effets toxiques d'une classe de molécule - les analogues nucléosidiques (INTIs)** - sur les mitochondries.

La toxicité mitochondriale des INTIs **peut être faible et par conséquent asymptomatique**. Par contre lorsqu'elle est **forte et qu'elle se prolonge dans le temps** - durée du traitement - elle peut avoir des effets délétères sur divers organes.

Parmi les **conséquences directes** de la toxicité mitochondriale des INTIs, on peut citer : l'acidose lactique, les myopathies, les neuropathies et certains problèmes hépatiques. Elle entre également en cause dans la survenue de l'ostéonécrose et de certains syndromes de lipodystrophie. Cette liste est donnée pour mémoire et ne prétend pas être exhaustive.

## ► qu'est-ce qu'une mitochondrie ?

Les mitochondries sont, comme nous l'avons dit en introduction, les principales centrales de production d'énergie des cellules. **Elles sont à l'origine de 80% à 90% de l'énergie dont nous avons besoin pour vivre**. Dans l'évolution des espèces, les cellules de l'organisme sont issues de la symbiose d'une archéo-bactérie et d'une cellule à noyau. Tandis que la bactérie était particulièrement performante dans la production d'énergie (les futures mitochondries) le métabolisme très simple de la cellule était capable d'apporter tous les éléments nutritifs dont les deux entités avaient besoin. Cette explication permet de comprendre **pourquoi les mitochondries possèdent leur propre patrimoine génétique : l'ADN mitochondriale**. Il y a ainsi deux types d'ADN dans une cellule, celui présent dans son noyau et celui qui se trouve dans ses mitochondries.

A partir de cette symbiose l'évolution des cellules s'est accompagnée d'un transfert d'une partie du patrimoine génétique des archéo-bactéries vers l'ADN du noyau cellulaire. Ainsi l'ADN mitochondriale n'est responsable que de 20% de la synthèse des protéines de la mitochondrie.

**Le nombre de mitochondries présents dans les cellules varie en fonction du besoin d'énergie de chaque tissu.** Ainsi on ne sera pas étonné de les trouver en plus grand nombre, par centaines, dans les cellules nerveuses, musculaires et hépatiques. La quantité de mitochondries présente dans les cellules d'un tissu donné, par exemple les muscles, **varie aussi d'un individu à l'autre.** Cette variation s'observe également chez une même personne **à différents moments de sa vie.** Un sportif aura non seulement plus de muscles qu'un non sportif mais ses cellules musculaires auront un plus grand nombre de mitochondries. Précisons que la quantité de mitochondries **dépend également du type de sport pratiqué.**

Cette plasticité des cellules - leur possibilité d'évoluer en fonction des besoins - s'exprime aussi bien en fonction du nombre de mitochondries que de la taille de celles-ci. Pour le dire autrement, **face à une augmentation de son besoin d'énergie, la cellule multiplie le nombre de ses mitochondries tandis que celles-ci agrandissent leur machinerie de production.**

La production d'énergie dans les mitochondries est dû, comme nous le décrirons plus tard, à des **mécanismes biochimiques et physiques.**

Ceux-ci sont responsables de la présence de nombreux produits chimiques potentiellement capables d'altérer les protéines des cellules.

Pour éviter qu'elles ne s'altèrent toutes les cellules pourvoient en permanence au remplacement de ses propres protéines. **Ce cycle de renouvellement cellulaire** qui touche tous les composants d'une cellule **est particulièrement rapide pour les mitochondries.**

## ► comment est produite l'énergie des cellules ?

Dans la cellule la production de l'énergie se développe **en trois étapes ou cycles** qui mettent en jeu des réactions biochimiques et physiques. Ces cycles **s'enchaînent** dans le temps mais peuvent aussi **se produire simultanément ou indépendamment** les uns des autres.

Pour simplifier nous assimilerons ces trois étapes à trois machines qui produisent de l'énergie. Pour expliquer l'enchaînement de ses étapes et à quel type de besoins énergétiques elles pourvoient, nous prendrons dans la suite de notre propos, l'exemple de la course d'un homme.

**La première machine** fournit de l'énergie par la **dégradation du glucose apporté par l'alimentation** (le carburant). La réaction biochimique se produit sans oxygène avec le glucose présent dans la cellule. Il en découle, entre autres résidus,

des pyruvates. L'énergie est **fournie très rapidement mais pendant peu de temps** : la réserve de glucose de la cellule s'épuisant rapidement.

C'est cette énergie qui permet à un coureur de **démarrer instantanément et puissamment** sa course après le top du départ.

**La deuxième machine** produit de l'énergie par la **transformation des pyruvates en gaz carbonique** (CO<sub>2</sub>). Il découle de cette réaction des molécules énergétiques dont les NADHs. Cette énergie permet à un coureur d'achever un "100 mètres" à rythme soutenu.

C'est **les NADHs** avec oxygène apporté aux cellules par les globules rouges, **qui alimentent la troisième machine.** L'énergie fournie permet au coureur de fond de **prolonger son effort pendant longtemps.** En effet cette machine produit 80% de l'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules de l'organisme.

La première machine qui produit de l'énergie se situe dans le cytoplasme de la cellule tandis que les deux suivantes constituent les parties actives des mitochondries.

**La première machine pourrait fonctionner seule.** C'est le cas des globules rouges qui n'ont pas de mitochondries. Toutefois **l'achèvement du processus chimique** s'accompagne de la transformation des pyruvates, inemployés **par la deuxième machine**, en lactates. Les lactates, toxiques pour la cellule sont rejetés de celle-ci puis recyclés par le foie.

Pour produire de l'énergie **la deuxième machine utilise donc des pyruvates.** Ce sont pour une part les **résidus de la première machine**, et pour une autre ceux issus de la **dégradation de réserves nutritives** présentes dans les muscles (le glycogène). A plus long terme des **produits issus de la dégradation des réserves de graisse** du corps, peuvent aussi alimenter cette réaction.

Les mécanismes biochimiques qui s'enchaînent dans les trois machines à produire de l'énergie sont à l'origine de la présence de **nombreux composés chimiques potentiellement toxiques** qui lorsque tous ce passe bien sont recyclés et / ou résorbés au même rythme qu'ils sont produits. Mais qu'arrive-t-il si l'un des processus est totalement ou partiellement entravé ?

## ► effets toxiques

**La plasticité des mitochondries** - leur capacité à faire varier leur nombre et leur taille en fonction des besoins d'une cellule - **suppose la synthèse des protéines qui les constituent.** Une partie de ces protéines (20%) est synthétisée à partir de l'ADN mitochondriale. De même **l'augmentation du nombre des mitochondries suppose la copie de ce même ADN mitochondriale.** Hors nous savons que **les analogues nucléosidiques ont pour fonction, de bloquer la synthèse d'ADN** dans les cellules infectées par le patrimoine génétique du virus VIH.

C'est précisément ce mode d'intervention des INTIs qui pose problème. En effet ceux-ci risquent aussi bien de **bloquer la copie de l'ADN des cellules**

**infectées en ARN proviral** (patrimoine génétique du virus) que d'**endommager la duplication de l'ADN des mitochondries**. Ceci pourrait laisser penser que les INTIs sont aussi toxiques pour les cellules et leurs mitochondries qu'efficaces sur le virus, hors ce n'est pas le cas. Tout d'abord **l'ARN du virus se reproduit infiniment plus rapidement et en plus grande quantité que l'ADN des mitochondries** ou que celui présent dans le noyau des cellules. En outre **le processus de copie de l'ADN des cellules est très fiable** parce qu'il possède un mécanisme qui corrige les erreurs de duplication. Un tel mécanisme n'existe pas dans le patrimoine génétique du virus.

**Lorsque le nombre de mitochondries anormales et défaillantes dépasse un certain seuil, la quantité d'énergie** d'origine mitochondriale produite par les cellules **est insuffisante**. Cela a deux effets majeurs. Tout d'abord **le recyclage des pyruvates** par les mitochondries **diminue**, ce qui augmente la dégradation des pyruvates en lactates. Dans certains cas une part des lactates produits **en surnombre ne pourra être totalement recyclée par le foie**. Par ailleurs l'insuffisance de production d'énergie peut avoir des **effets délétères sur le fonctionnement de certains organes**.

Les effets des INTIs sur le fonctionnement des mitochondries permettent à la fois de comprendre l'apparition (rare il est vrai) d'**acidose lactique**, et donne des pistes pour expliquer certaines **neuropathie, myocardie** et une partie des **ostéonécroses**. En outre on attribue également au dysfonctionnement des mitochondries dans les adipocytes (cellules de stockage des graisses) certains syndromes de **lipodystrophie**. Cependant précisons que la connexion entre la toxicité mitochondriale des INTIs et l'atrophie des graisses reste pour l'instant spéculative.

**Mais peut-on, quand on est malade, se passer d'INTIs? Certainement pas.** C'est pourquoi il est nécessaire que la recherche trouve de nouvelles molécules plus spécifiques au mécanisme de reproduction du virus, et moins nocives pour ceux de la cellule.

## ► conclusion

Les mécanismes décrits dans cet article sont en la réalité **infiniment plus complexes** que cet exposé semblerait en rendre compte.

Il est clair que **les INTIs sont toxiques pour les mitochondries et cette toxicité permet d'expliquer certains effets secondaires**, auxquels nous, malades, sommes souvent confronté au cours de notre traitement.

La description de la plasticité des cellules et des mitochondries - c'est à dire la capacité d'adaptation aux besoins des tissus - permet de **mieux comprendre pourquoi les effets secondaires ne touchent pas obligatoirement dans les mêmes proportions tous les individus** : cela dépend de la molécule utilisée, du patrimoine génétique mais aussi du mode de vies de chacun. Enfin **la toxicité mitochondriale des INTIs ne saurait expliquer à elle seule l'ensemble des effets secondaires** auxquels elle concourt. La description et la compréhension des mécanismes qui lient la toxicité mitochondriale aux effets secondaires sont un des sujets importants de la recherche actuelle.

A suivre...



# le cœur et la charpente



**Les effets indésirables dus à la toxicité cumulée des traitements sont de plus en plus variés et handicapants. De plus en plus de séropositifs sont confrontés à des problèmes osseux (ostéoporose / ostéonécrose) et des problèmes cardio-vasculaires. Ces deux dernières pathologies se rencontrent d'habitude chez les personnes du troisième âge et sont plutôt suivies par des " gériatres " alors que la moyenne d'âge des patients sous trithérapie est de 35-40 ans. Voici les différents sujets évoqués lors de la 33ème RéPI en mars dernier.**

### ► manifestations cardiaques

**La péricardite** est une inflammation d'origine virale ou bactérienne de l'enveloppe du cœur. C'est une affection assez fréquente, soit 45% des atteintes cardiaques. Elle se manifeste par des fièvres, des douleurs dans la poitrine aggravée par une inspiration profonde, en position allongée. Habituellement elles guérissent par un traitement anti-inflammatoire, et de l'aspirine à fortes doses.

**L'endocardite** est une affection bactérienne ou mycosique des valves cardiaques. Elle est plus fréquente chez les toxicomanes, où elle touche la valve tricuspide soit 5 à 10 % des cas d'endocardites. Elle se manifeste par une fièvre élevée, des frissons, une fatigue intense, de l'essoufflement. Elle guérit, en principe, sans problème par un traitement d'antibiotiques.

**La cardiopathie dilatée** se manifeste par une augmentation du volume du cœur, avec diminution de sa force de contraction qui est responsable des signes d'insuffisances cardiaques, d'accumulation d'eau dans les poumons et dans l'abdomen, et enfin des espaces extra vasculaires, dans les jambes. Elle touche 8 à 10% des séropositifs. Elle se manifeste d'abord par un essoufflement à l'effort, puis au repos et en position couchée (la nuit surtout), une fatigue importante, l'apparition des œdèmes des membres inférieurs. Elle peut être améliorée car il n'y a pas de traitements avec restitution ad litteram. Elle est traitée par des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), par des inhibiteurs d'enzymes de conversion ou par des bêtabloquants (qui augmentent la contractilité du cœur et qui éliminent l'eau).

**La cardiopathie ischémique, ou angine de poitrine**, est l'apparition de douleurs thoraciques, au milieu du sternum, et qui suivent l'apparition des rétrécissements des artères coronaires, artères nourricières du cœur. Ces rétrécissements sont dus à des dépôts de graisse sur les parois, ce qui diminue l'apport d'oxygène au cœur et provoque une ischémie (souffrance cardiaque). Les douleurs se

situent derrière le sternum, en barre, avec une sensation angoissante d'écrasement, et une irradiation typique dans le bras gauche, les poignets, la mâchoire et le dos. Ces douleurs surviennent d'abord à l'effort, puis au repos, elles durent de 5 à 10 minutes et sont calmées par l'arrêt de l'effort et la prise de trinitrine qui dilate les artères coronaires.

**L'infarctus du myocarde** est l'angine de poitrine aggravée qui donne une douleur de même type mais beaucoup plus violente. Cette douleur ne passe pas et dure près de 20 minutes. Elle survient surtout au repos, le matin tôt. Elle ne cède pas à l'administration de trinitrine. Si cette douleur apparaît il faut faire intervenir sans tarder le SAMU ou les pompiers. Le traitement comporte la dilatation de l'artère coronaire en urgence en cas d'infarctus ou programmée en cas d'angine stable. On utilise pour cela un ballonnet, avec mise en place d'un petit ressort qui garde l'artère ouverte. Ensuite on administre des médicaments qui fluidifient le sang, dilatent les artères, ralentissent le rythme cardiaque et diminuent les besoins en oxygène du cœur. En dernier recours on effectue un pontage aorto-coronaire.

### ► facteurs de risques

Il existe certains facteurs qui favorisent ces manifestations pathologiques.

La péricardite et l'endocardite sont des maladies infectieuses favorisées par le **déficit immunitaire**, la **toxicomanie active** par injection intraveineuse, et les **infections opportunistes**.

La cardiopathie dilatée est favorisée par le déficit immunitaire (CD4 inférieurs à 300), par l'**infection du VIH** des cellules myocardiques (83 % des cas), par la cardio-toxicité de **certains médicaments** (comme l'AZT ou la pentatomide) et par l'**alcool** (qui a une toxicité directe sur les cellules myocardiques).

L'infarctus est favorisé par des **troubles métaboliques** liés à la séropositivité, aux traitements et souvent par des facteurs de risques associés qu'il ne faut pas négliger : le sexe - masculin, l'âge - supérieur à quarante cinq ans, les antécédents familiaux - de maladie coronarienne, le tabagisme - surtout actif, le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, le stress, l'absence d'activités sportives régulières et la cocaïne - qui donne des spasmes coronaires. Les troubles métaboliques responsables d'angines de poitrine et d'infarctus sont observés chez 30 à 70 % des patients sous trithérapie, cela varie en fonction des études.

En détention on retrouve trois des facteurs de risques principaux, pour des personnes, âgées de moins de 30 ans, qui ont eu un infarctus. En premier lieu le tabac, puis la **sédentarité** - enfermé dans les cellules toute la journée, le **stress** - dû à l'attente du passage devant le juge. Il y a aussi le cholestérol, les triglycérides et les antiprotéases mais cela a été moins étudié.

## ► examens posant le diagnostic

**L'examen clinique** : auscultation du cœur, des poumons, des vaisseaux et prise de la pression artérielle.

**Prise de sang** : plus intéressant si elle est faite avant le début de la trithérapie, avec dosage du cholestérol, triglycérides, glycémie, bilan hépatique dès le début du traitement et minimum 3 mois après, puis tous les trois à six mois.

**L'électrocardiogramme** : enregistrement de l'activité électrique du cœur. Si le patient présente des douleurs à l'effort, l'électrocardiogramme se fait sur tapis roulant ou sur vélo. Cet examen, en cas de rétrécissement des artères déclenche des douleurs, des modifications électriques et permet ainsi le diagnostic.

**L'échographie cardiaque** : montre la taille et la force de contraction du cœur et la présence d'infarctus ou de maladies infectieuses du cœur. Si ces examens sont positifs, **des examens invasifs peuvent être effectués**, comme la coronarographie, le cathétérisme cardiaque en cas d'infarctus ou d'angor, avant de décider s'il faut pratiquer dilatation ou pontage aorto-coronaire.

## ► limiter les risques

Une **alimentation équilibrée**. Norma Calorique et non hyper calorique si le poids est normal. Hypocalorique s'il y a surpoids. Il faut favoriser les légumes, les fruits, les céréales, le poisson, l'huile d'olive et réduire la consommation de viande rouge, de graisses animales, de sucreries, de charcuterie, et réduire beaucoup la consommation d'alcool (pas plus de 2 à 3 verres de vins par jour).

Il faut pratiquer un **exercice physique** régulier, progressif, en préférant les sports d'endurance de type natation, vélo, jogging, marche à pied...

Il faut **arrêter de fumer** avec ou sans l'aide des substituts nicotiques. Au bout de 2 à 3 ans d'arrêt les effets nocifs du tabac sur le cœur disparaissent. En cas d'hypercholestérolémie on traite par **statines**, il y en a deux qui n'interfèrent pas avec le cytochrome P450, c'est la pravastatine et la fluvastatine.

Pour l'hypertriglycéridémie on traite par **fibrates**, il y en a un seul, le Gemfibrozil.

En cas de diabète on utilise des **hypoglycémiants**.

Pour l'hypertension artérielle votre médecin vous prescrira des **anti-hypertenseurs**.

## ► prévention

Dans la vie de tous les jours pour les personnes atteintes qui a priori, ne ressentent rien de particulier, il existent des **mesures de prévention ; le régime, le sport, et le contrôle du taux de cholestérol** par son médecin. Ceci est très important. En dehors des douleurs qui surviennent au repos, il n'y a pas lieu de faire autre chose. Mais en cas de douleurs à l'effort, c'est un signe pré-

monitoire, il faut en parler à son médecin, qui à la description de des symptômes, doit pouvoir juger s'il est nécessaire de consulter un spécialiste. **Il n'est pas indispensable de consulter systématiquement un cardiologue**, le médecin peut dresser un **profil lipidique, surveiller et traiter**. S'il a un doute ensuite il peut adresser son patient à un cardiologue. Les médecins, internistes, sont censés faire de la **prévention des facteurs de risques cardio-vasculaires**.

Un profil lipidique complet comporte : le **taux de cholestérol total**, le **LDL** qui est le mauvais, le **HDL** qui est le bon (donc plus le HDL est élevé, mieux c'est), les **triglycérides** et la **glycémie** (pour éviter l'apparition d'un diabète éventuel). Quelques études montrent qu'**avec l'abacavir, le ziagen, la névirapine, moins avec l'efavirenz, on note une amélioration des taux de cholestérol**, en particulier une augmentation du HDL et aussi, mais c'est moins constant, une baisse des triglycérides.

Le chiffre idéal d'un **taux de cholestérol** est de 2 g. Cependant, en service infectieux une personne sous trithérapie peut avoir **jusqu'à 5 ou 6 g**, sans que cela ne nécessite forcément une mise sous traitements. Par exemple une femme peut avoir un taux un peu plus élevé qu'un homme ou un non fumeur qu'un fumeur, **plus on retire des facteurs de risques, plus on peut avoir un taux de cholestérol un peu plus haut**. Par contre si les facteurs de risque s'accumulent au contraire, il y a addition de tous ces facteurs de risques, malheureusement **favorisé par la trithérapie**.

Les médecins ont des réticences à mettre les séro-positifs sous traitements hypocholestérolémiants à cause des **interactions avec les trithérapies**. Ces traitements qui utilisent la voie du cytochrome P450, comme les antiprotéases, font **augmenter le taux des statines** dans l'organisme ce qui favorise des myalgies, des douleurs musculaires, etc., des effets très défavorables.

## ► résultats d'études

Dans le contexte actuel des hyperglycémies et / ou lipodystrophies, observées chez des sujets séropositifs, il est important d'étudier l'**évolution des pathologies cardio-vasculaires** susceptibles d'être associées à ce phénomène. Une étude menée en France à partir des données hospitalières françaises du DMI2 (explication du sigle) **sur 42.796 hommes** séropositifs sous traitements antirétroviraux actifs entre 1996 et 1999 a montré que **84 d'entre eux ont présenté un infarctus du myocarde**. Ils sont en moyenne **plus âgés**, ont reçu **davantage et plus longtemps des anti-protéases**. Dans ce modèle, les facteurs connus des maladies coronariennes (antécédents de tabagisme, d'hypertension, de diabète, antécédents personnels et familiaux, cholestérol et triglycérides) n'ont pas été pris en compte. **Les femmes** n'ont pas été prises en compte car **seuls 6 cas ont été rapportés**, chiffre insuffisant statistiquement. Mais





de façon générale on sait que **les femmes ont un risque moindre de développer une maladie coronarienne**, car elles sont **protégées par leurs hormones**.

### ► **biais**

Ce type de maladie est confronté à un **double problème de déclaration**. Avant 1996 l'infarctus n'était pas une maladie définissant le sida. Sur la période où il n'y avait pas d'antiprotéases, ni d'effets secondaires dûs à ces traitements, il y avait **une sous-déclaration** des médecins en ce qui concerne les infarctus, c'est ce que l'on a appelé le **"biais de déclaration"**.

En revanche depuis 1996, on pense qu'il y a un **"biais de notoriété"**, dû l'apparition puis à l'augmentation des effets secondaires.

Pour évaluer s'il y avait un risque d'infarctus lié à la prise des antiprotéases, et indépendamment des biais de déclaration, l'étude s'est restreinte sur la **période 1998/1999**. En faisant exactement la même chose, que précédemment et avec les mêmes variables, on retrouve toujours que **les gens sous antiprotéases ont un sur-risques d'infarctus, et ce sur-risque augmente avec le nombre d'années d'exposition aux antiprotéases**.

### ► **chiffres**

**Dans la population générale**, de sexe masculin et de même âge, l'incidence d'infarctus est de **11 pour 10.000** par années.

Pour les personnes exposées aux **antiprotéases depuis moins de 18 mois**, avec les mêmes variables l'incidence est de **9 pour 10.000** par année, ce qui est sensiblement le même que celui de la population générale.

Par contre pour les personnes **exposées entre 18 et 29 mois aux antiprotéases**, le taux augmente à **19 pour 10.000** par années.

Et pour ceux qui sont **sous antiprotéases depuis plus de 30 mois** nous arrivons à **35 pour 10.000** par année.

L'exposition aux antiprotéases est significativement associée à la survenue des infarctus. Mais il y a **peu de personnes suivies pour une durée d'exposition aux antiprotéases supérieure à 30 mois**, il est donc important de continuer à surveiller cette pathologie.

**Après les présentations des docteurs Gabrouvescu et Mary-Krause, le docteur Roudière change de sujet en s'attaquant aux problèmes de charpente de la machine : nos os.**

### ► **l'ostéonécrose**

Depuis 1999 ont été décrits des cas de nécroses de la tête fémorale, la tête de l'os long de la jambe, sur des patients, infectés par le VIH et traités par antiprotéases. Certains avaient tendance à associer ce problème aux antiprotéases. D'autres à des taux de triglycéride élevés, supérieurs à 10g.

**Les manifestations et les causes habituelles** de l'ostéonécrose dans la population générale sont les suites de fractures du col du fémur, d'une luxation de la tête du fémur, les problèmes d'accidents de plongée, une corticothérapie à forte dose (plus de 10g) même sur une courte durée, la maladie de l'hémoglobine ou le lippus (une maladie auto-immune). Il y a donc des causes très précises, mais parfois on parle d'ostéonécrose primitive qui touche en général des gens entre 40 et 60 ans, et qui présentent des hypertriglycéridémies, des troubles d'acide urique, des maladies goutteuses ou du diabète. On retrouve aussi dans les facteurs de risque liés : l'alcoolisme, le surpoids, l'infection à VIH, les traitements, qui n'ont sans doute pas une responsabilité directe mais plutôt qui agissent à travers les troubles métaboliques qu'ils peuvent entraîner.

**L'examen radiologique** standard ne suffit pas en général. A l'apparition des premières douleurs la radio est normale, dans la plupart des cas. Une fois bien examiné par votre médecin, il ne faut pas hésiter à demander un IRM (Imagerie à Résonance Magnétique), examen de référence, qui permet de voir des lésions de nécroses non visibles par la radiologie normale.

**La prise en charge** passe d'abord par le respect des règles hygiéno-diététiques, corrections des anomalies métaboliques : triglycérides, acide urique, diabète, surpoids, diminution ou suppression de l'alcool. La nécrose pouvant toucher d'autres régions : vertèbres, chevilles, genoux, tête de l'humérus, il faut éviter de faire des efforts violents, la cicatrisation se fait en général assez vite, et il y a une nette amélioration. Mais pour la hanche à moins d'un repos dans un fauteuil roulant ou dans un lit, ça s'améliore très rarement, il faut alors recourir à la chirurgie orthopédique, pour la mise en place d'une prothèse totale de hanche. La correction des triglycérides n'est pas évidente, car il y a peu de médicaments remboursés. Par contre on peut diminuer la consommation de sucres d'absorption rapide, d'alcool pour faire baisser les taux.

### ► **l'ostéoporose**

C'est un vieillissement de l'os, une diminution de la densité de tissus osseux qui amène à une fragilité du squelette. La déminéralisation de l'os va beaucoup plus vite que sa formation. L'ostéoporose est



asymptomatique avant qu'il y ait tassement. À l'intérieur de l'os et de l'enveloppe de l'os on trouve la corticale, son amincissement sur les os longs des membres peut amener des fractures même si les chutes sont très minimales: col du fémur, tibia, bassin, poignets. Chez des patients âgés on connaît ce processus, surtout chez les femmes ménopausées. Mais sur des personnes de 35, 40 ans, c'est beaucoup moins normal.

Entre 0 et 30 ans on constitue son capital osseux. Plus on aura mangé de calcium, plus ce capital sera large et plus il mettra de temps à diminuer. Ce volume osseux diminue d'environ 20% chez l'homme, 30% pour la femme, jusqu'à 70 ans. Pour les femmes l'accélération a lieu au voisinage de la ménopause. Mais après 70 ans l'amincissement de la corticale de l'os est équivalent pour les deux sexes. On appelle cela l'ostéoporose sénile.

**Les causes et facteurs :** il en existe un certain nombre : maladies, corticothérapie en cure prolongée, traitement prolongé par anticoagulants, malnutrition (entraînant une carence en calcium), hypogonadisme (problèmes de fabrication des hormones), problèmes d'estomac ou de transit très accéléré (entraînant une malabsorption du calcium), diabète. Chez les sujets ostéoporotiques, on trouve souvent une masse musculaire et un indice de masse corporelle plus faibles. Ces syndromes d'amaigrissement, appelés auparavant wasting-syndrome, concernent les gens longtemps immobilisés (hospitalisés en long séjour, astronautes, etc.). Quand on est allongé, on mange moins, on perd plus de calcium. L'organisme va donc en chercher là où il y en a ; dans les os.

Quant aux corticoïdes, les personnes qui souffrent d'asthme et qui en prennent en inhalation n'ont pas vraiment de raisons de s'inquiéter ; par inhalation les risques sont bien moindres. Il faut faire la somme des grammes de corticoïdes reçus.

Le tabac joue un rôle direct sur l'âge osseux, comme l'alcool qui diminue la fabrication de l'os. L'infection à VIH elle-même a un rôle dans la perte osseuse. La comparaison entre personnes séropositives et séronégatives montre un taux d'ostéopénie (perte osseuse) ou d'ostéoporose (perte déjà importante), significatif et franchement supérieur à celui de la population générale.

Les traitements interviendraient eux aussi dans l'accélération de cette perte ; les analogues nucléosiques et plus particulièrement la d4T et la dDI, provoquent une augmentation des lactates. Pour essayer de contrecarrer cette hyperlactatémie, l'organisme pompe là encore dans l'os.

**Les examens radiologiques :** c'est un peu pareil que pour l'ostéonécrose, cependant tant que l'on ne s'est rien cassé, on est asymptomatique. Les radios standard peuvent détecter une diminution d'au moins 30%. On voit alors nettement une transparence de l'os, et si l'os devient plus clair, c'est que la corticale est très amincie. Mais s'il faut attendre d'avoir moins de 30%, on peut alors se passer de cet examen.

L'un des meilleurs examens radiologiques reste le Dexascan (rayons X à double énergie), c'est un appareil qui regarde à plusieurs endroits et qui permet de regarder l'os et le gras. On peut voir tout ce qui se passe chez quelqu'un, avant, pendant et après un traitement. Cet examen a une très bonne sensibilité, une faible radiation et ne dure pas longtemps. C'est un excellent prédictif du risque fracturaire. L'idéal serait que le Dexascan devienne un examen de routine à faire à un moment ou à un autre. Mais, il y a un vrai problème de prise en charge financière.

L'ostéodensitométrie est aussi un examen qui n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale. Pourtant grâce à cet examen, on est capable de détecter de faibles variations de la densité minérale, même s'il ne permet pas de tout étudier. On se concentre en général sur le fémur ou la colonne vertébrale.

**Traitements et prévention :** des pistes de traitements ont été lancées mais leur résultats ne sont pas convaincants, pour ne pas dire décevants : traitements par dérivés de testostérone, l'hormone de croissance, testostérone ou remplacement des antiprotéases par un non nucléosidique. Jusqu'à ce jour aucune réelle modification n'a été constatée. Quelques traitements peuvent atténuer ces effets handicapants. C'est le cas des biphosphonates, qui lors d'une fracture, permettent de diminuer nettement le risque d'une nouvelle fracture. La prise de fosamax a prouvé son efficacité mais elle est difficile, voire pénible : il faut être à jeun, et rester debout sans bouger une demi-heure. Il faut faire très attention aux risques d'œsophagite, voire d'ulcère.

Un apport vitaminique ou de minéraux peut être utile ; la Calcitonine, après une longue immobilisation ou une fracture. La vitamine D et le calcium en cas de déficit. Mais attention au taux de calcium dans le sang ou dans les urines. Les risques de colites néphrétiques ne sont pas à prendre à la légère. La vitamine D est un traitement d'appoint, mais il vaut mieux prendre de la vitamine D qui permet une meilleure absorption du calcium, que de prendre du calcium sans surveillance, vu les risques qu'on connaît.

Le squelette, comme les muscles, cela s'entretient. L'exercice physique permet de ralentir la perte de tissus osseux. L'alcool et le tabac sont des facteurs d'hygiène qu'il convient par contre, de diminuer.

# brèves

## ► boule de cristal

**L'augmentation transitoire et faible de la charge virale** chez les patients infectés par le VIH **ne serait pas prédictive d'un échec virologique** d'après une étude publiée dans le JAMA du 11 juillet.

La cohorte étudiée comportait **101 patients** sous trithérapie dont 29 % ont eu des augmentations transitoires de leur charge virale. Au final, **près de un tiers (10,4%)** des patients **ayant vu leur charge virale remonter, se sont trouvés en échec virologique** contre 13,8% pour les personnes ayant conservé une charge virale stable. Ces résultats sont commentés par Steven Deeks (Université de Californie) dans un éditorial du journal. Cet auteur rappelle la **possibilité de différences sur le long terme**. Il ajoute que ces données reposent la question de la **définition du succès ou de l'échec du traitement de l'infection par le VIH**. "La question est maintenant de savoir quelle suppression virale est nécessaire pour obtenir un bénéfice virologique, immunologique et clinique durable", conclut-il.

## ► hein ?!

Un article paru sur les mailing listes canadiennes ont signalées **3 cas de perte auditive** chez des personnes séropositives sous traitement. Après vérification auprès de l'AFSSAPS, il semble qu'il y ait eu **9 cas similaires notifiés en France entre 1995 et 2001**. Sur ces 9 cas, 2 sont bien documentés. Ils sont d'origine neurologique (neuropathie). Dans tous les cas les patients utilisaient les analogues nucléosodiques.

## ► hormone de croissance contre dépôts de gras

La mauvaise répartition des graisses entraîne l'accroissement des taux de lipides, de sucre et d'insuline dans le sang, qui induit à son tour une **augmentation des risques de maladies cardiovasculaires**, de diabète et, peut-être, d'autres complications.

Sachant que l'hormone de croissance aide certaines personnes, notamment des hommes, à perdre du gras, une équipe de chercheurs à San Francisco a mené une **étude de petite envergure** sur ce produit chez des personnes séropositives et lipodystrophiées.

Six hommes ont ainsi reçu l'hormone de croissance par injection sous-cutanée à raison de **3 mg par jour**, et durant six mois de traitement. **Les injections ont réduit le volume des dépôts de gras** qui s'étaient accumulés sur la nuque et l'abdomen des six sujets. Cependant **l'hormone de croissance n'est pas sans effet secondaire**. Pendant le premier mois de l'étude, les taux de glucose et d'insuline ont dépassés les normales dans le sang. **À la fin de l'étude, ces problèmes avaient disparu**.

La **dose** de l'hormone de croissance utilisée dans cette étude était **élevée**, d'autres études doivent donc avoir lieu pour en évaluer des doses plus faibles.

En France **un essai est en cours à l'Hôpital de Garches**, on attend les premiers résultats pour le premier trimestre 2002.

## ► attention : interactions

Les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont **métabolisés par des enzymes du foie**. D'autres médicaments métabolisés par ces mêmes enzymes peuvent interagir avec eux et en provoquer une augmentation ou une baisse du niveau dans le sang. **Ces interactions risquent d'en affaiblir l'activité anti-VIH**. La prudence est donc de mise lorsqu'on songe à ajouter un nouveau médicament à une multithérapie en cours.

De plus des médecins londoniens ont récemment fait état de **l'apparition d'effets secondaires bizarres** (hyperactivité, anxiété, envie de suicide et/ou de meurtre) survenus à la suite d'une interaction, chez un patient, entre la névirapine (Viramune) et la clarithromycine (Biaxin), un antibiotique couramment utilisé contre les infections bactériennes tel le MAC.

## ► hommes / femmes

**Le risque d'éruption cutanée serait plus élevé chez les femmes utilisant la névirapine** (Viramune).

Bien que cet analogue non nucléosidique soit une composante efficace de certaines multithérapies antirétrovirales, **ses effets secondaires sont divers** (éruptions cutanées, fièvre, ulcérations buccales, dommages au foie), et les éruptions cutanées constituent l'effet secondaire le plus courant.

Des chercheurs romains ont évalué les dossiers médicaux de **429 utilisateurs de névirapine**. A l'amorce du traitement, l'âge moyen est de 37 ans, le taux moyen de CD4 est de 326 et la charge virale de 10 000 copies. Après une période de suivi d'environ 11 mois, les chercheurs ont constaté ce qui suit : **62 sujets (14 %) ont présenté une éruption cutanée**, 55 d'entre eux ont dû **cesser de façon permanente** l'usage de névirapine en raison de la gravité de l'éruption cutanée. **84 %** des éruptions cutanées sont apparues **durant les quatre premières semaines** de traitement. **27% des femmes** ont été touchées par ces effets, contre **8% d'hommes**.

Les facteurs suivants auraient contribué à **augmenter le risque d'éruption cutanée** de façon considérable chez les utilisateurs de la névirapine : **le sexe féminin, l'usage de corticostéroïdes et l'usage d'antihistaminiques**. Les chercheurs ont également constaté que le risque d'éruption cutanée avait tendance à être plus élevé chez les sujets ayant une numération de **CD4 relativement élevée**.

Cette équipe italienne ne peut expliquer pourquoi **les femmes sont quatre fois plus susceptibles de présenter une éruption cutanée** que les hommes. Signalons que des tendances semblables ont été observées avec d'autres médicaments, y compris : ampicilline, Bactrim/Septra, Fansidar (pyriméthamine-sulfadoxine), warfarine (Coumadin).

## ► immunostimulant contre herpès résistant

Les virus d'herpès peuvent provoquer des lésions et, dans certains cas, des **ulcérations dans la bouche et sur les organes génitaux**. Le traitement de ces lésions consiste habituellement en l'administration d'un des médicaments suivants : acyclovir (Zovirax); valacyclovir (Valtrex); famciclovir (Famvir).

Malheureusement, **le nombre de cas d'herpès résistant aux médicaments augmente**, et avec, les options thérapeutiques diminue. Mais récemment, un groupe de médecins new yorkais a fait état de l'**efficacité de l'immunostimulant Aldara** (imiquimod) dans un cas d'herpès résistant.

Le patient avait 34 ans, 200 CD4 et une charge virale indétectable. Il suivait une multithérapie antirétrovirale depuis un an environ et présentait des symptômes d'herpès génital depuis cinq mois. Son herpès avait résisté à tous les traitements habituellement utilisés (acyclovir, altrex et Famvir). Les médecins ont prescrit de la crème d'Aldara à 5 % au patient. **Au bout d'une semaine, les lésions avaient disparu**. L'homme n'a plus de lésion depuis au moins un mois et n'a signalé aucun effet secondaire d'Aldara.

En France, Aldara a une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des verrues génitales et anales (coût journalier 17,33F). Il semble que ce médicament **agisse en stimulant les CD8** et d'autres cellules immunitaires de la peau, de sorte qu'elles attaquent les infections virales. Mais Aldara ne convient pas à tout le monde, il **peut provoquer des éruptions cutanées et des démangeaisons**. De plus, les médecins ne connaissent pas l'efficacité d'Aldara chez les personnes ayant une très faible numération de CD4.

## ► dents

En dépit d'importants progrès réalisés dans l'hygiène et les soins bucco-dentaires, les maladies parodontales (affectant les tissus de soutien de la dent, os, ligaments, et gencives) sont trop souvent négligées par les praticiens.

Une étude a montré que **la séropositivité était un facteur de risque dans l'atteinte parodontale**. En particulier, un niveau de **CD4 inférieur à 200**, dans une **tranche d'âge supérieure à 35 ans**, augmente de 600% le risque de développer une parodontite. Selon le type d'atteinte parodontale, **la prévalence passe de 0,5 à 49%, de 5 à 11%, voire de 1 à 88% des personnes saines aux personnes séropositives**.

Ces infections représentent non seulement **la cause la plus importante de perte dentaire**, avec les conséquences esthétiques et fonctionnelles qu'on imagine, mais elles constituent aussi **un risque pour d'autres maladies systémiques**, comme les maladies coronaires, les endocardites infectieuses, les naissances prématurées. **Des mesures de prévention et des traitements existent**, rendant d'autant plus inadmissible le désintérêt que portent les médecins envers ces affections.

## ► répi femmes

En 2001, **le nombre de femmes contaminées dans le monde est supérieur à celui des hommes** (en France un malade sur trois). La place des femmes dans cette pandémie commence à peine à être l'objet de colloques et de conférences, mais pour le moment les informations restent peu accessibles. **Plusieurs des spécificités féminines dans le VIH restent obscures** : les problèmes gynécologiques, la contraception et les interactions médicamenteuses, le désir d'enfant (transmission mère/enfant et l'assistance médicale à la procréation), les problèmes hormonaux, la ménopause, l'intérêt des dosages plasmatiques, les spécificités virologiques et immunologiques.

Pour en parler nous organisons une RéPI (Réunion Publique d'Information) le **28 novembre prochain** sur cette question.

## ► mail

Des questions ? Des remarques ? Des critiques ? Protocoles a une adresse mail qui lui est propre. Vous pouvez donc nous écrire à **protocoles@actupp.org**

## ► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 18H30. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **15 et 29 novembre et 13 décembre**. Une permanence téléphonique est assurée tous les jeudi et vendredi de **14H à 18H, au 01.49.29.44.87**.

# 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, ddI, 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.*

**1**

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-dessous, et je joins à mon courrier un relevé d'identité bancaire ou postal.

**2**

Par chèque bancaire ou postal  
(CCP Paris 561 410)  
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

Tel : 01 49 29 44 75

Fax : 01 49 08 16 74

3615 actup.fr 29F/mj

Email : actup@actup.org

Web : <http://www.actup.org>

and : 294 895 569 00025 - APE : 913E

**3**

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 BANDE NE SERONT UTILISEES QUE POUR LES BESOINS NECESSITES DE LA GESTION ET POUR POUVOIR DONNER LIEU A L'EXERCICE DU DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET DE MODIFICATION, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA DECRETION N° 900 DU 19/05 DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTES. VOUS POUVEZ AINSI CONTACTER ACT UP.

**AUTORISATION DE PRELEVEMENT :**

JAUTORISE LE PRELEVEMENT TENU DE MON COMPTE A PRELEVER SUR CE DEBITEUR DE QUANTITE LE PERMET, TOUTES PRELEVEMENTS ORDONNES PAR LE CREANCIER CI-DESSOUS EN VUE DE L'ETAT DU PRELEVEMENT JE POURRAI ENFAIRE SUSPENDRE L'EXECUTION PAR SIMPLE DEMANDE A L'ETABLISSEMENT TENU DE MON COMPTE. JE RECONNAIS LE DIFFEREND D'ORDRE EVENTUEL DE ORDONNER.

N° NATIONAL D'EMETTEUR

421 849

NOM, PRÉNOMS ET ADRESSE DU DÉBITEUR

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER

ACT UP-PARIS  
BP 287  
75525 PARIS CEDEX 11

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

CODE ÉTABLISSEMENT

CODE GUICHET

N° DE COMPTE

CLEF

DATE

Signature :

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

PRENEZ BIEN NOTE DE RENVoyer CET IMPRIME A ACT UP EN Y JOINANT SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RIP) OU DE CARTE D'ÉTABLISSEMENT (CE).