

- 2 **REPÈRES**  
ENQUÊTE
- 3 **VOTRE AVIS**
- 5 **LES ESSAIS**  
ET TOUJOURS
- 15 **VACCITER**  
**VACCIL-2**  
DOSSIER
- 16 **GREFFE DU FOIE**
- 21 **TABLEAU**  
ZOOM
- 22 **NEW FILL**
- 24 **BREVES**
- 25 **LE NERF DE LA**  
**GUERRE**
- 26 **GLOSSAIRE**
- 27 **LES MEDIAS**  
**D'ACT UP-PARIS**

## [édito]

Après avoir connu la période tragique où la compassion et finalement la mort entouraient les personnes atteintes, les antiviraux associés par trois, d'où le nom de trithérapie, ont permis le contrôle de la maladie et ont considérablement réduit la mortalité. D'où le terme employé par la médecine de "maladie chronique". S'installant dans la maladie, nous avons alors progressivement découvert les effets que ces fameux antiviraux auxquels nous devons de vivre, avaient sur nos organismes au fur et à mesure des années. Ces effets, qualifiés de secondaires par le corps médical, sont devenus des effets indésirables pour ne pas dire intolérables dans le langage des malades. Avec la froideur médicale, le terme d'effets secondaires désigne, bien entendu, le fait qu'il existe, à côté de l'effet principal qui est l'efficacité antivirale, des effets imprévus que l'on découvre au fur et à mesure de l'utilisation du produit et qui ne font pas partie de l'objectif initial. Cela s'explique : la mise au point d'un médicament commence dans des tubes où les cellules et les virus étudiés ne permettent pas de découvrir autre chose que des effets de toxicité immédiate : dysfonctionnements ou mort des cellules en culture. Les études sur les animaux de laboratoire permettent ensuite de constater les problèmes inattendus de toxicité ou de perturbation des fonctions vitales. Ensuite viennent les études sur les humains, séropositifs de préférence. Mais ces études durent peu de temps, d'autant moins que l'urgence des traitements est vive. Les effets imprévus des médicaments envahissent peu à peu, la vie des malades. A tel point qu'ils deviennent l'objet principal de leur préoccupation. Alors que l'effet du sida devient moins sensible, permettant de reprendre une activité professionnelle, la vie de tous les jours est perturbée par des troubles digestifs gênants, des douleurs, puis avec le temps, des problèmes de changement de physiologie disgracieux, des problèmes osseux, cardiaques, etc. Tout converge vers une opposition entre le malade et son médecin : ce dernier cherche avant tout à réduire la production de virus chez la personne qu'il suit. Le malade comprend

bien l'objectif mais n'envisage pas la vie indéfiniment avec ces difficultés. Il est clair qu'on ne peut poursuivre à long terme un traitement qui "rend malade" sans se trouver exaspéré à la longue et c'est là que le danger guette : ne pas supporter son traitement c'est inévitablement faire naître l'idée de l'arrêter. Bien sûr nous savons maintenant que les pauses de traitement sont possibles mais à condition de ne pas faire n'importe quoi. Les malades qui ne se sentent pas compris par leur médecin seront fatalement tentés d'oublier une prise de temps en temps, ou celui de leurs médicaments qu'ils considèrent comme responsable de leurs problèmes. Ceci peut conduire à l'échappement du virus au traitement et c'est le déclenchement d'une spirale infernale qui peut conduire à l'impasse thérapeutique. A chaque nouvel échec le nombre de médicaments possibles se réduit. Si ce choix ne laisse plus la possibilité de trouver le traitement qui permet de vivre avec un confort suffisant, il expose les malades à devoir subir fatalement des traitements insupportables. C'est pourquoi il est indispensable que les soignants comprennent qu'un des critères de choix d'un traitement est avant tout celui qui permet un confort de vie pour le patient. Il ne suffit pas d'administrer la dernière molécule à la mode ou le dernier produit vanté par les visiteurs médicaux, il faut aussi que le malade se sente bien avec. C'est à cette condition seulement que les années peuvent passer sans difficultés et que la maladie puisse vraiment être considérée comme chronique.

## [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 10), 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	CASTELMAB	AUTOKAR	LC00041	BUP/IP	CNA30032	182 48	
NAÏFS	NON	NON	NON	OUI ET NON	NON	NON	
PRÉ-TRAITÉS	OUI	OUI	OUI	NON ET OUI	OUI	OUI	
CHARGE VIRALE	INDIFFÉRENT	<5000	STABLE	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	>1000	
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT	>450	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	
INFECTIONS OPPORTUNISTES	CASTELMAN	INDIFFÉRENT	TRIGLYCÉRIDES >4GR/L	NON	NON	INDIFFÉRENT	
BÉNÉFICEDIRECT	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	
CRITÈRES	BA2002/01/03	ML17025	WV16789	DAPD202			
NAÏFS	INDIFFÉRENT	NON	INDIFFÉRENT	NON			
PRÉ-TRAITÉS	INDIFFÉRENT	OUI	INDIFFÉRENT	OUI			
CHARGE VIRALE	INDIFFÉRENT	<200	<2.000	>500 <10.000			
NOMBRE DE CD4	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	>200	>200			
INFECTIONS OPPORTUNISTES	CANDIDOSE ORO-PHARYNGÉE	INDIFFÉRENT	NON	INDIFFÉRENT			
BÉNÉFICEDIRECT	OUI	NON	OUI	NON			

# 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 44 75**, le jeudi de 14h00 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

# 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.

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.

- **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

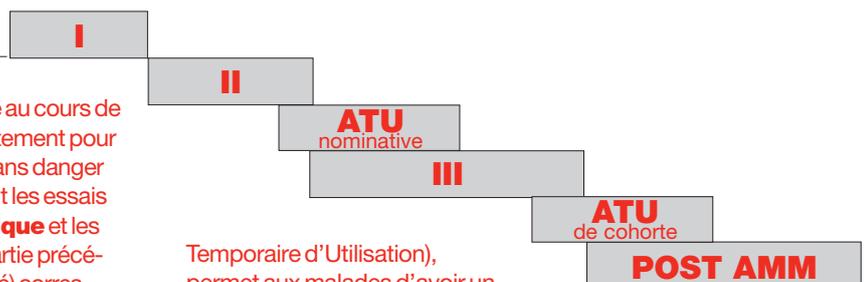
La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages.

- **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).

# phases

## ► développement

Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (**efficacité**) et s'il est sans danger (**tolérance**), c'est la **phase I**. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'**efficacité thérapeutique** et les **doses** optimales, c'est la **phase II**. Enfin la partie précédente l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) correspond à des **essais comparatifs** pour évaluer au mieux les **effets secondaires**, c'est la **phase III**. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'ATU (Autorisation



Temporaire d'Utilisation), permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une ATU nominative est demandée par un clinicien pour un patient. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patients qui répondent aux critères d'un protocole.

# vosre avis

**Aujourd'hui, cela fait 6 ans que la commission traitements & recherche édite protocoles. Si son contenu a dépassé sa raison d'être, c'est-à-dire un bulletin d'information sur les essais cliniques, sa forme, elle, n'a pas été modifiée. Il s'agit ici de faire appel à votre appréciation, afin de le modifier si nécessaire. Merci de prendre quelques minutes pour répondre à ces questions.**

Vous pouvez renvoyer ce questionnaire à Act Up-Paris, Protocoles, BP 287, 75525 Paris cedex 11, ou le faxer au 01 48 06 16 74. Merci d'entourer la / les réponse/s de votre choix, sachant que :

- 1** vaut pour **tout à fait d'accord**
- 2** vaut pour **plutôt d'accord**
- 3** vaut pour **plutôt pas d'accord**
- 4** vaut pour **pas du tout d'accord**

## ► diffusion

lisez-vous protocoles ?  
 régulièrement  
 occasionnellement  
 pour vous-même  
 pour un proche

est-il difficile selon vous de se procurer protocoles ?  
 oui  
 non

êtes-vous abonné à protocoles ?  oui  
 non

trouvez-vous le prix d'abonnement (8€) trop élevé ?  
 1  2  3  4

si vous n'êtes pas abonné, où le trouvez-vous ?  
 à l'hôpital  
 dans une association  
 chez des amis  
 ailleurs : .....

dans ces lieux vous le trouvez facilement ?  oui  
 non

selon vous, le nombre d'exemplaires à disposition est-il suffisant ?  oui  
 non

la fréquence de parution (bimestrielle) est-elle suffisante ?  
 1  2  3  4

## ► avec votre médecin

la lecture de protocoles permet de retrouver du pouvoir face à son médecin  
 1  2  3  4

les articles de protocoles incitent à questionner son médecin  
 1  2  3  4

votre médecin vous a-t-il déjà parlé de protocoles ?  
 oui, si oui en quels termes ? .....  
 non

vous est-il arrivé de montrer protocoles à votre médecin ?  
 oui  
 non

si oui, quelle fut sa réaction ?  bon accueil  
 mauvais accueil  
 autre : .....

votre médecin lit-il protocoles ?  oui  
 non  
 ne sait pas

trouvez-vous dans protocoles plus ou moins d'informations que celles que vous donne votre médecin ?  
 -  +  =

## ► par rubrique

pourquoi lisez-vous protocoles ?  
 .....  
 .....  
 .....

protocoles vous est utile pour gérer votre traitement  
 1  2  3  4

quelles sont vos rubriques préférées ?  
 l'édito  
 les fiches essais  
 les résultats  
 les dossiers  
 les articles (pages zoom)  
 les interviews  
 les brèves  
 le glossaire

que lisez-vous d'abord ?  
 l'édito  
 repères / vigilance  
 les fiches essais  
 les résultats  
 les dossiers  
 les articles  
 les interviews  
 les brèves  
 le glossaire

le fait que protocoles soit écrit par des personnes atteintes est-il :  positif car plus fiable  
 négatif car plus subjectif  
 peu important

le glossaire est-il satisfaisant, complet ?  
 1  2  3  4

## ENQUÊTE

**les fiches essais**

les fiches par essai sont claires et précises ?

1 2 3 4

les fiches essais vous ont appris ce qu'était un essai thérapeutique ?

1 2 3 4

les fiches essais ont-elles complété les informations données lors de votre inclusion ?

1 2 3 4

les commentaires sont utiles pour se faire une idée

1 2 3 4

il faut des commentaires supplémentaires

1 2 3 4

souhaiteriez-vous que les commentaires soient davantage développés ?

oui  
non

les termes utilisés sont trop compliqués

1 2 3 4

il manque des questions dans les fiches essais ?

oui, lesquelles : .....

non

je suis mieux armé pour négocier mon entrée dans un essai

1 2 3 4

ça donne envie de faire partie d'un essai

1 2 3 4

êtes-vous rentré dans un protocole après la lecture d'une fiche  
oui, lequel : .....  
non**les dossiers et les articles**

leur contenu est trop complexe

1 2 3 4

on entre trop vite dans le vif du sujet, il manque la base pour comprendre

1 2 3 4

les articles ne sont pas assez généraux

1 2 3 4

les articles vous semble-t-il  
complets  
clairs  
utiles

les sujets abordés collent bien à l'actualité

1 2 3 4

les thèmes abordés concernent votre santé

1 2 3 4

les articles répondent à vos questions

1 2 3 4

**les brèves**

les brèves sont trop scientifiques

1 2 3 4

Les brèves n'apportent rien pour mon quotidien

1 2 3 4

**► la forme**

que pensez-vous de la maquette

.....  
.....  
.....  
.....

elle est trop austère

1 2 3 4

elle est trop dense

1 2 3 4

elle est assez aérée

1 2 3 4

elle n'est pas assez illustrée

1 2 3 4

il manque des schémas explicatifs

1 2 3 4

les couleurs utilisées sont trop fades

1 2 3 4

la police est trop petite

1 2 3 4

la première page met suffisamment en avant les thèmes et les essais présentés

1 2 3 4

le découpage des rubriques n'est pas suffisamment clair

1 2 3 4

commentaires : .....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....**► VOUS**

votre âge :

votre sexe :

votre statut sérologique :

votre ville de résidence :

**Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !**

# castelmaB

## [anrs 117]

**Essai de phase II, multicentrique, ouvert, non comparatif pour évaluer l'efficacité du rituximab dans le traitement de la maladie de Castleman symptomatique et chimiodépendante au cours de l'infection VIH.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A 25 personnes séropositives, **atteintes d'une maladie de Castleman contrôlée par un traitement de chimiothérapie**, ayant un traitement antirétroviral débuté depuis au moins 3 mois, quel que soit le taux de CD4 et la charge virale.

### ► commentaire

**Qu'est-ce que la maladie de Castleman ?** Elle se caractérise par des **tumeurs lymphoïdes multiples** (prolifération anormale de lymphocytes B). Elle est souvent compliquée d'un lymphome ou associée à une maladie de Kaposi. **Le virus de l'herpès en est responsable.** Il s'agit d'une affection grave marquée par une altération de l'état général, avec des symptômes respiratoires importants, une profonde anémie. Le diagnostic se fait par l'examen histologique d'un ganglion ou d'un prélèvement pratiqué au niveau de la rate. **Il n'existe pas actuellement de traitement permettant d'obtenir une rémission durable.** Celui qui est pratiqué consiste en une chimiothérapie de Velbé (Vinblastine) ou de VP16 (Etoposide) en perfusions espacées de 2 à 3 semaines. Les corticoïdes sont inefficaces. Le plus souvent les symptômes de la maladie réapparaissent à l'arrêt de la chimiothérapie qui doit donc être poursuivie.

**Qu'est-ce que le rituximab ?** Il s'agit d'un nouveau médicament, développé par le laboratoire Roche. C'est un anticorps monoclonal de synthèse dirigé contre les lymphocytes B qu'il détruit. **Il ne présente donc pas les effets indésirables de la chimiothérapie.** Il est utilisé pour le traitement de certains lymphomes. Il pourrait permettre l'interruption des cures de chimiothérapie, sans réapparition des signes de la maladie. **Il est administré en perfusions** (en hospitalisation de jour pour la première fois) **qui entraînent dans les heures qui suivent fièvre, frissons, nausées, fatigue et douleurs musculaires.** Ces effets sont moins sensibles si la perfusion est ralentie et accompagnée d'un traitement préventif des allergies. On surveille également le pouls et la tension artérielle.

**C'est essai est intéressant** pour toute personne atteinte de la maladie de castelman si difficile à traiter.

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

Cet essai concerne des personnes séropositives, traitées depuis au moins 3 mois par une association antirétrovirale comportant 2 analogues nucléosidiques et une antiprotéase ou un non nucléosidique, quel que soit le stade de

l'infection VIH, **quel que soient le nombre de CD4 et le niveau de la charge virale.** Une maladie de Castleman a été constatée soit par une biopsie ganglionnaire soit sur un prélèvement splénique. Une chimiothérapie a débuté depuis au moins 3 mois, mais au cours de celle-ci on a constaté une nouvelle poussée évolutive de la maladie. Il y a nécessité d'une contraception efficace pour les femmes, et de préservatifs pour les rapports sexuels.

### ► quels sont les traitements proposés ?

Le traitement consiste en une **perfusion de rituximab, à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> sur une durée d'au moins 4 heures, une fois par semaine, pendant 4 semaines consécutives.** La dose maximale pour un patient ne pourra pas dépasser 700 mg. Il existe tout de même une incertitude quant à la dose optimale, ce qui explique que cette étude de phase II ne soit réalisée que sur un nombre restreint de personnes. En cas de bons résultats, une étude avec des doses inférieures pourrait être envisagée. En cas d'événements indésirables importants, les injections peuvent être suspendues, ou poursuivies avec des dose inférieures.

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

Le critère principal de jugement est l'**efficacité du traitement, évaluée sur le pourcentage de rémission complète à 60 jours.** La rémission complète est définie par l'absence de signes cliniques et une diminution importante d'un marqueur du syndrome inflammatoire (PCR, Protéine C Réactive).

Les critères secondaires sont la durée de la rémission complète, la possibilité de survie, les événements indésirables cliniques et biologiques, la survenue ou non de lymphome, l'évolution de la charge virale HHV8 et des lymphocytes B pendant un an.

### ► comment se déroule l'essai ?

Les inclusions durent 1 an et commencent en février - mars 2003. L'essai se terminera début 2005. **Le suivi pour chaque patient est de 1 an.**

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
P<sup>R</sup> Eric Oksenhendler,

Hôpital Saint Louis 75010 Paris

**01 42 49 96 90**

**01 49 29 44 82**

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

castelmaB

# autokar

## [anrs 116]

**Etude pilote, multicentrique, non randomisée, évaluant l'interruption du traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

Il s'adresse à des personnes ayant commencé un premier traitement antirétroviral avec un **taux de CD4 supérieur ou égal à 350/mm<sup>3</sup>** et une **charge virale peu élevée**, c'est-à-dire inférieure ou égale à 50 000 copies/ml

### ► commentaire

Les recommandations du rapport Delfraissy en 2002 indiquent de ne pas débiter un traitement chez des personnes ayant un statut immunologique et virologique de cette qualité, **mais de le faire plus tard**. Des résultats d'essais actuellement disponibles laissent penser que **des interruptions thérapeutiques seraient possibles chez des patients traités relativement tôt**, suivant les recommandations antérieures des experts (1996, 1998, 2000) avec un taux de lymphocytes CD4 élevé et une charge virale intermédiaire, voire basse. Les traitements comprenaient alors soit une trithérapie soit une bithérapie. C'est à cette catégorie de patients que s'adresse cette étude. A l'arrêt thérapeutique, un rebond virologique peu élevé, voisin de la valeur au moment de la mise sous traitement, permettrait une ou plusieurs interruptions. Si cette stratégie se montrait efficace, elle permettrait d'épargner les antirétroviraux, et apporterait une solution aux difficultés d'adhésion et aux effets indésirables des traitements.

**Il s'agit d'une étude avec bénéfice individuel direct.**

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
**Pr Christophe Picketty,**  
**Hôpital Pitié-Salpêtrière 75015 Paris**

**01 56 09 27 01**

**01 49 29 44 82**

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

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

L'**objectif principal** est de connaître la proportion de patients traités précocement qui pourront interrompre leur traitement pendant au minimum un an, ainsi que la durée de l'interruption.

**Les objectifs secondaires** sont de rechercher les facteurs prédictifs du délai de reprise (marqueurs immunovirologiques à l'inclusion, ainsi qu'avant le début du traitement : ADN proviral, réponses immunes spécifiques CD4 et CD8 anti-VIH), pour identifier les personnes chez qui on peut envisager un arrêt thérapeutique prolongé.

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

Etre séropositif, avoir au moment de l'inclusion un taux de CD4 supérieur ou égal 350/mm<sup>3</sup> et une charge virale inférieure ou égale à 50 000 copies/ml et stable depuis au moins 6 mois.

### ► quels sont les traitements proposés ?

L'objectif de l'essai n'est pas d'évaluer les traitements en cours puisqu'**ils seront interrompus le jour de l'inclusion**. Si le traitement comporte un analogue non nucléosidique qui a une demie vie plus longue, les analogues nucléosidiques, eux, seront maintenus pendant 7 jours, pour éviter l'apparition de résistances. Dans la mesure du possible **si un traitement doit être repris, on réintroduira l'association antérieure sauf chez les patients sous bithérapie lesquels recevront une trithérapie**.

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

- Le pourcentage de patients ne reprenant pas le traitement au bout de 12 mois.
- Le pourcentage de patients ne reprenant pas le traitement au bout de 24 mois.
- Le délai de reprise du traitement.
- L'évolution des CD4, des CD8 et de la charge virale tout au long de l'étude.
- La survenue d'évènements de type "primo-infection".
- L'étude des facteurs prédictifs du délai de reprise.
- L'évolution des lipodystrophies et des troubles métaboliques.
- L'impact sur la qualité de vie.

### ► comment se déroule l'essai ?

**La durée totale de l'essai est de 36 mois**, répartis comme suit : 6 mois pour les inclusions, et 30 mois pour le suivi. Les **130 patients** prévus seront inclus à raison de **100 avec trithérapie et 30 avec bithérapie**.

# Ic 00041

## [laboratoire fabre]

**Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle, de l'effet de huit semaines de traitement par Maxepa®, versus placebo, sur la triglycéridémie de personnes infectées par le VIH et traités par trithérapie antirétrovirale**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A **128** personnes traitées par trithérapie antirétrovirale stabilisée depuis au moins 2 mois, ayant une **hypertriglycéridémie supérieure ou égale à 4 gr/l** (4,56 mmol/l) **au moins une fois dans les 6 mois** précédant la sélection pour l'essai et ayant après 4 semaines de régime un taux de triglycérides > 3 gr/l et < 10 gr/l.

### ► commentaire

Qu'est ce que le Maxepa® ? Simplement **des acides gras oméga 3 poly-insaturés** (voir "sida, un glossaire"). Les effets secondaires en sont mineurs. **Enfin les laboratoires Fabre mettent en place une étude de ce type !** Sans doute, d'aucuns se souviendront des nombreuses discussions autour du bien-fondé de ce type de traitement. A l'heure où les traitements et leurs lourds effets indésirables deviennent de plus en plus difficiles à supporter, l'aide, même mineure, de ces acides gras insaturés ne serait pas à négliger. **Il s'agit de recherche biomédicale avec bénéfice individuel direct.**

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

L'objectif principal est d'**évaluer la modification du taux de triglycérides après 8 semaines** de traitement par Maxepa®, chez des patients pour lesquels le régime, de 4 semaines, seul, n'a pas été efficace.

**Les objectifs secondaires** seront :

- d'étudier les autres paramètres lipidiques et la répartition des graisses,
- évaluer l'activité du produit sur le taux de triglycérides au-delà des 8 semaines,
- vérifier l'efficacité maintenue du traitement antirétroviral,
- confirmer la tolérance clinique et biologique du produit.

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

Etre séropositif et traité par antirétroviraux, avec une **charge virale stable depuis au moins 2 mois**. Avoir un **taux de triglycérides élevé, connu et documenté**. Pour les femmes, une contraception efficace est nécessaire.

Certains traitements comme les anti-diabétiques et les hypolipémiants sont contre-indiqués, ainsi qu'une forte consommation d'alcool est incompatible.

### ► quels sont les traitements proposés ?

Si vos triglycérides sont compris entre 3 et 10 gr/l, **vous recevrez soit un placebo soit du Maxepa®**, 2 gélules matin, midi et soir au moment des repas.

L'étude comprend **3 périodes** :

- une période de 4 semaines de régime seul,
- une période de traitement randomisée de 8 semaines, avec soit du placebo soit du Maxepa®. Ni vous ni votre médecin ne saurez la nature du traitement.

Si vos triglycérides sont supérieurs à 10 gr/l votre médecin vous donnera le traitement le mieux adapté à votre cas.

- une période de traitement en ouvert de 8 semaines pendant lesquelles vous recevrez du Maxepa®.

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

Le critère principal est la **variation observée du taux de triglycérides**.

**Les critères secondaires** seront la variation des autres paramètres lipidiques, la répartition des graisses, la tolérance clinique, biologique et virologique.

### ► comment se déroule l'essai ?

**Dix centres français participent à cet essai post-AMM**. Deux groupes de 64 patients doivent être inclus (128 patients évaluable). L'étude comprend **5 visites**, chaque fois vous aurez un bilan clinique et un bilan sanguin (virologique, hématologique, lipidique et biochimique). A la dernière visite, votre médecin effectuera un examen clinique et décidera de la façon de poursuivre votre traitement.

Environ 128 patients participeront à cette étude. La durée totale est de 4 semaines de régime seul, puis de 16 semaines de traitement (8 semaines randomisées en double aveugle, 8 semaines en ouvert), **soit un total de 20 semaines**.

**Après l'étude le laboratoire vous fournira du Maxepa® pendant 1 an !**

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**

**Pr Jean Claude Melchior,**

**Hôpital Poincaré 92380 Garches**

**01 42 16 01 30**

**01 49 29 44 82**

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

# bup / ip [chu grenoble]

**Etude multicentrique ouverte, prospective et exploratoire, visant à comparer le rapport des concentrations plasmatiques libres de norbuprénorphine et de buprénorphine chez des personnes infectées par le VIH qu'elles soient traitées par inhibiteurs de protéase ou non**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

A 30 personnes bénéficiant d'un **traitement substitutif aux opiacés par buprénorphine** (Subutex®) traitées par inhibiteur de protéase (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprénavir, lopinavir).

## ► commentaire

**A forte dose**, la buprénorphine est indiquée dans le **traitement de substitution aux opiacés**. Deux voies métaboliques de la buprénorphine ont été identifiées, conduisant à la formation de norbuprénorphine. L'évaluation d'un traitement par inhibiteur de protéase sur la biotransformation de la buprénorphine n'a, jusqu'à présent, fait l'objet d'aucune étude. Une adaptation de la posologie de buprénorphine serait nécessaire afin de garantir la qualité du traitement de substitution. **La buprénorphine est une molécule toxique**, un ajustement de son dosage permettra d'améliorer la qualité et la sécurité du traitement de substitution. De plus, pour les personnes traitées par inhibiteur de protéase, la détermination des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase permettra de vérifier que les taux résiduels se situent dans les zones de concentration efficaces, afin de prévenir la survenue de mutations de résistances et de limiter les effets indésirables nombreux des antiprotéases. Les recueils de données étant inclus dans les examens de suivi, **ils n'entraînent pas de contraintes supplémentaires aux prélèvements** (urinaires et sanguins) habituels. Les investigateurs s'engagent à retransmettre les résultats des dosages plasmatiques en direct aux cliniciens afin d'adapter la posologie si nécessaire. **Il peut donc y avoir un bénéfice direct pour la personne.**

## ► quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est de tester l'hypothèse selon laquelle le rapport de concentration plasmatique de norbuprénorphine libre / concentration plasmatique de buprénorphine libre est **diminué chez la personne atteinte par le VIH et traitée par inhibiteur de protéase**, par rapport à un groupe témoin non traité par inhibiteur de protéase.

**Les objectifs secondaires** visent à comparer le rapport de buprénorphine libre par rapport à la buprénorphine conjuguée dans le plasma de patients traités par inhibiteur de protéase. Egalement à comparer le rapport norbuprénorphine/buprénorphine conjuguée au niveau urinaire. Enfin, l'étude cherche la relation entre concentrations plasmatiques de ritonavir et le rapport norbuprénorphine / buprénorphine libre et totale au niveau plasmatique, chez les patients traités par faible dose de ritonavir.

## ► quels sont les traitements proposés ?

Les patients seront répartis en 2 groupes :

- **Groupe I** : personnes substituées par la buprénorphine, ne prenant pas d'inhibiteur de protéase, recevant du Subutex®, posologie : 4/16mg/jour, depuis au moins 30 jours.
- **Groupe II** : personnes infectées par le VIH1, substituées par la buprénorphine et bénéficiant d'un traitement par inhibiteur de protéase.

## ► comment se déroule l'essai ?

**L'étude sera réalisée en ambulatoire**. Les volontaires sont vus en consultation dans le service de médecine interne et toxicologie du CHU de Grenoble ou au centre APRETO d'Annemasse. **La voie d'administration de la buprénorphine est la voie sublinguale ; cependant les patients détournants le Subutex® par intraveineuse ne sont pas exclus de l'essai.** Des prélèvements sanguins seront réalisés 3 heures après la prise de Subutex®, pour les dosages de buprénorphine et de norbuprénorphine, lors d'un bilan biologique de suivi. Parallèlement aux prélèvements sanguins, des échantillons urinaires seront recueillis.

## qui contacter ?

► **investigateur principal**

**P<sup>R</sup> Luc Barret,**

**Centre Hospitalier 38000 Grenoble**

**04 76 76 75 75**

**01 49 29 44 82**

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

ETUDE RETROSPECTIVE

# cna 30032

## [glaxosmithkline]

**Etude rétrospective des polymorphismes génétiques chez des sujets infectés par le VIH ayant développé ou non une hypersensibilité après traitement par l'abacavir.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A des personnes âgées de plus de 18 ans, **ayant reçu de l'abacavir** au cours de leur traitement antirétroviral et **ayant développé une réaction d'hypersensibilité à ce produit dans les 6 premières semaines de traitement**. Ceci inclut les personnes participant actuellement à un essai où ils peuvent recevoir de l'abacavir. L'étude recrute aussi, **en nombre égal** au précédent, des personnes dans les mêmes conditions, mais **n'ayant pas développé de réaction d'hypersensibilité**, afin de pouvoir faire la comparaison entre les deux groupes.

### ► commentaire

Il s'agit d'un essai international proposé par l'industrie pharmaceutique.

Un certain nombre de médicaments utilisés contre le VIH ont pour effet indésirable de déclencher **des réactions d'hypersensibilité se traduisant essentiellement par de la fièvre, des éruptions cutanées et des nausées, vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales, mais parfois par des problèmes plus graves**.

Le cas étudié ici est celui de l'abacavir, un analogue nucléosidique présent dans deux produits du marché : Ziagen® et Trizivir®. Dans les études cliniques, environ **5%** des personnes prenant cet antiviral **ont développé une telle réaction**, qui s'est avérée fatale dans quelques cas. Cette réaction peut survenir n'importe quand au cours du traitement, mais dans la plupart des cas elle se produit pendant les 6 premières semaines. L'expérience a montré que **la seule solution est d'arrêter le produit immédiatement et de ne plus jamais exposer le patient à cette molécule**. Les recherches menées depuis que ce produit existe ont permis de comprendre en partie les raisons de ces inquiétantes difficultés. Le laboratoire engage donc cette étude **afin de comprendre si des variations génétiques sont responsables de cette intolérance**. Autrement dit, les personnes intolérantes présenteraient-elles des différences génétiques responsables de leurs réactions face aux composés du métabolisme de l'abacavir, qui expliqueraient ces réactions ? Il s'agirait d'une sorte d'intoxication au produit chez ceux qui n'ont pas exactement les mêmes mécanismes d'élimination que la majorité de la population.

Deux études ont déjà été publiées sur cette question, dont une du laboratoire GlaxoSmithKline. **Devant le réel danger présenté par le produit, l'EMEA (Agence européenne du médicament) a demandé au laboratoire de mener cette étude et de rendre des conclusions dans un délai réglementaire.**

C'est pourquoi le protocole de cet essai précise dans sa conclusion : " A terme, le résultat pourrait être la sécurisation de la prescription de cet antirétroviral sous couvert d'un test pré-thérapeutique simple ". Souhaitons qu'il en soit ainsi et que cet objectif très " relativisé " soit réellement concrétisé et recommandé en cas de succès de cette étude.

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

Déterminer s'il existe chez les personnes ayant eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir des variations génétiques permettant d'expliquer ces réactions, **voire de les prévoir**.

### ► comment se déroule l'essai ?

Cette étude est assez simple pour les participants : il s'agit simplement d'**une prise de sang exécutée à des fins d'analyse génétique**.

Ces échantillons subiront ensuite **une analyse détaillée**, principalement sur les zones qui concernent le métabolisme de l'abacavir mais aussi plus large. En effet, si certains mécanismes pouvant conduire à des réactions dangereuses à ce médicament sont identifiés, l'étude veut aussi pouvoir discerner d'autres causes possibles basées sur la variation génétique. **L'essentiel de l'étude consiste ensuite à bâtir des arbres de comparaison** de manière à tirer les conclusions avec la plus grande rigueur scientifique.

### ► inclusions terminées

**400** patients dans le groupe de ceux qui ont eu une réaction à l'abacavir et **400** patients " témoins " sont inclus au niveau international dans cette étude. **42 personnes ont été inclus en France**.

cna 30032<sup>9</sup>

0149 29 44 82

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

# 182.48

## [boehringer ingelheim]

**Etude randomisée, en ouvert, pour des personnes en multi échec thérapeutique comparant l'efficacité et la tolérance du tipranavir « amplifié » par ritonavir, à celles d'un autre inhibiteur de protéase « amplifié » également par ritonavir, en fonction des résultats génotypiques**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

Sur un total de 800 patients (Europe, Mexique, Argentine, etc.) **180 patients sont prévus en France.** Ces personnes auront déjà été traitées par différents antirétroviraux pendant au moins 3 mois, dont le traitement actuel contient un inhibiteur de protéase et **pour lesquels le traitement doit être modifié en raison d'un échappement virologique** (charge virale supérieure à 1 000 copies / ml). Ces patients doivent être porteurs d'une souche de virus pour laquelle un autre inhibiteur de protéase est encore efficace.

### ► commentaire

Il s'agit d'un essai, réalisé par une firme pharmaceutique dans le cadre du développement d'une molécule **afin d'en confirmer avec précision, la dose optimale.** Il s'agit néanmoins, d'une **étude avec bénéfice individuel direct.** Le tipranavir est un nouvel inhibiteur de protéase qui **conserve son efficacité sur les virus porteurs de nombreuses mutations sources de résistance** aux autres inhibiteurs de protéase actuels. En effet, le tipranavir est le **premier inhibiteur non peptidique de la protéase**, ce qui lui permet de rester actif sur les virus résistants aux inhibiteurs peptidiques. Au début de l'essai, la réalisation d'un génotype devrait permettre aux patients ne recevant pas le tipranavir de bénéficier d'un traitement optimal. Et pour tous, un meilleur suivi de sa maladie et peut être une augmentation du taux de CD4, ainsi qu'une baisse de sa charge virale plasmatique.

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

Le critère principal sera d'**évaluer l'efficacité par les mesures répétées des CD4 et de la charge virale.** Les **critères secondaires** seront d'évaluer les paramètres hépatique, lipidiques, glucidiques, etc. à l'aide des bilans biologiques.

## qui contacter?

► **investigateur principal**  
**D<sup>R</sup> Isabelle Seidemann,**  
**Laboratoire Boehringer Ingelheim**

**03 26 50 47 46**

**01 49 29 44 82**

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

Vous serez amené parfois lors de certaines visites à **remplir un questionnaire sur la façon dont vous prenez votre traitement, votre qualité de vie.** En effet, la tolérance du tipranavir étant dépendant de sa concentration, cette évaluation est capitale pour la poursuite du développement de la molécule. Il s'agit en effet de valider **la dose choisie : 500 mg de tipranavir / 200 mg de ritonavir deux fois par jour.**

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

L'objectif principal est d'**évaluer l'efficacité et la tolérance à la dose choisie du tipranavir.**

### ► quels sont les traitements proposés ?

- **Groupe I :** tipranavir (500 mg) / ritonavir (200 mg) 2 fois par jour (soit 2 gélules de tipranavir et 2 gélules de ritonavir matin et soir).

- **Groupe II** inhibiteur de protéase / ritonavir : la posologie sera déterminée par votre médecin en fonction de l'inhibiteur de protéase choisi.

Les deux médicaments doivent être pris ensemble et en respectant les délais indiqués.

Vous devez prendre chaque jour les **autres antirétroviraux choisis au vu des résultats du génotype pour compléter votre multithérapie.** Une liste de médicaments contre-indiqués en association avec le ritonavir et le tipranavir vous sera indiquée.

### ► comment se déroule l'essai ?

À l'issue des deux visites de sélection où plusieurs examens biologiques seront pratiqués, et suivant les critères requis, vous serez inclus. **À la troisième visite, votre médecin vous prescrira le nouveau traitement suivant le résultat du tirage au sort.**

Pendant la première période de **48 semaines**, vous devrez vous rendre à l'hôpital pour des visites aux semaines 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40, et 48, **soit 8 visites.** Si vous participez à la période d'extension, les visites se feront aux semaines : 56, 64, 72, 80, 88, et **96, soit 6 visites en plus ;** à chaque visite seront pratiqués un **examen clinique et un prélèvement sanguin.** Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse sera réalisé aux visites 7, 8, 9, 11, 13, 15 et 17.

**À toutes les visites, vous devrez vous présenter à jeun (entre 8h et 12h).** En ce qui concerne les visites 4, 5, 8, 11, au cours desquelles seront réalisées les mesures des taux sanguins résiduels du tipranavir et de l'autre inhibiteur de protéase, il vous sera demandé de vous présenter sans avoir pris votre traitement. **Votre charge virale et votre taux de CD4 seront mesurés à chaque visite.**

### ► combien de temps dure cet essai ?

La durée de votre participation est **de 48 à 96 semaines ;** à l'issue de la période de 48 semaines de traitement, vous pourrez participer à la phase d'extension qui s'étendra jusqu'à la 96<sup>ème</sup> semaine.

**Les deux branches de l'essai seront définies par tirage au sort,** en outre si vous êtes dans la branche sans tipranavir et en cas de non-réponse virologique au bout de la 8<sup>ème</sup> semaine, vous pourrez passer dans une extension à long terme pour bénéficier du tipranavir.

# 2002/01/03

## [bioalliance]

**Essai ouvert non comparatif de phase III évaluant l'activité antifongique et la tolérance des comprimés de miconazole (Lauriad®) dans le traitement des candidoses oro-pharyngées des patients séropositifs.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

Celui-ci s'adresse à **66 personnes** séropositives adultes **atteintes d'une candidose oro-pharyngée, avec ou sans traitement antirétroviral.**

### ► commentaire

Ce médicament nouveau exploite un **principe actif déjà ancien et sans brevet**. D'autres traitements ont été mis au point contre la candidose, comme le fluconazole (Triflucan®), l'itraconazole (Sporanox®) ou le kétoconazole (Nizoral®). Or pour ces derniers, il s'agit essentiellement de traitements systémiques, c'est-à-dire des **comprimés ou gélules recommandés essentiellement en deuxième intention lors d'une rechute.**

Pour une première candidose, lorsqu'elle se limite à l'intérieur de la bouche, et qu'elle n'est pas encore étendue à l'œsophage, on préférera des traitements topiques, **traitements locaux appliqués sur la peau ou les muqueuses.** La forme précédente du miconazole en traitement local (gel à garder en bouche 3 minutes) avait une efficacité réduite, car leur concentration dans la salive ne restait pas élevée suffisamment longtemps. Il fallait donc renouveler l'opération au moins 4 fois par jour, la dose totale quotidienne était élevée, le goût désagréable.

**Les comprimés bio adhésifs se positionnent sous la lèvre supérieure, contre la gencive et fondent lentement au cours de la journée.** Ils sont donc invisibles et ne devraient pas provoquer de gêne particulière. Les effets secondaires semblent réduits. L'action prolongée de libération du médicament permet d'avoir pendant une grande partie de la journée une concentration suffisante de médicament dans la salive : on s'attend à une **efficacité supérieure aux autres traitements locaux, avec des effets secondaires et des interactions médicamenteuses moindres** qu'avec les gélules.

La forme galénique de ces comprimés bio adhésifs est une nouveauté, élaborée à partir de protéines du lait. **Il est donc important de ne pas être allergique au lait.**

Cet essai comporte plusieurs avantages : peu d'essais sont montés sur les traitements des infections opportunistes et la durée de l'essai est courte.

L'intérêt est aussi de bénéficier d'un traitement qui semble assez léger pour une première infection, sans trop d'effets secondaires.

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

L'objectif principal est d'**évaluer l'efficacité clinique du miconazole sur la candidose oro-pharyngée** après 7 jours de traitement puis après 14 jours (examen visuel à l'œil nu des lésions).

**Les objectifs secondaires** sont :

- évaluer l'efficacité du miconazole par une observation au microscope après 14 jours de traitement (prélèvement par écouvillon, sorte de coton tige, examen sans douleur),
- évolution des brûlures, douleurs ou érythèmes dus à la candidose,
- tolérance locale et biologique,
- durée d'adhésion du comprimé à la gencive et observance (par questionnaire rempli par les malades),
- taux de rechute, 30 jours après l'arrêt du traitement.

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

Le critère principal est le **taux de réponse complète ou partielle** (amélioration d'au moins 50% de l'extension des lésions) **après 14 jours de traitement.**

### ► quels sont les traitements proposés ?

Un **comprimé bio adhésif à 50mg, une fois par jour**, à appliquer entre la gencive supérieure et la lèvre, pendant 14 jours.

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

Les malades atteints de **candidose étendue à l'œsophage**, en dehors de la bouche et du pharynx et candidoses systémiques (internes) ne peuvent participer à cet essai, les autres traitements étant plus appropriés. Ne peuvent participer les malades prenant **d'autres traitements antifongiques**. Les malades ayant une **insuffisance hépatique** ou une **allergie au lait** ne peuvent pas participer non plus. Les femmes enceintes sont exclues de l'essai.

### ► comment se déroule l'essai ?

Le jour de l'inclusion, **prélèvement buccal** (écouvillon) et **prise de sang, description des troubles** liés à la candidose (brûlures, douleurs, érythèmes, etc.). Le malade doit **remplir chaque jour un questionnaire pour décrire le traitement et ce qu'il ressent.**

**Une visite a lieu après 7 jours** de traitement avec une prise de sang. **Une autre visite a lieu après les 14 jours** de traitement, avec prélèvement mycologique (écouvillon) et prise de sang. Enfin **une visite a lieu un mois après la fin du traitement**, avec examen buccal et éventuellement un prélèvement mycologique en cas de rechute.

## qui contacter?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
**Pr Bertrand Dupont,**  
**Hôpital Necker 75015 Paris**

**01 44 16 01 30**

**01 49 29 44 82**

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

# ml 17025 [roche]

**Essai en ouvert, multicentrique, randomisé, de simplification de traitement évaluant l'efficacité et la tolérance d'une association nelfinavir/ritonavir une fois par jour en comparaison au nelfinavir deux fois par jour en utilisant la nouvelle formulation de nelfinavir 625 mg chez des patients VIH, prétraités par nelfinavir 250 mg.**

## ► à qui s'adresse cet essai ?

Patients infectés par le VIH-1, **sous nelfinavir 250 mg (2 fois/jour)** ayant une **charge virale inférieure à 200 copies/ml** et une concentration plasmatique minimale en nelfinavir supérieure ou égale à 800 ng/ml.

## ► commentaire

Il s'agit d'un essai mené par une firme pharmaceutique dans le cadre du **développement d'une molécule sous une nouvelle formulation**. Comme d'habitude dans ce cas de figure, il est capital de s'assurer que les patients prennent le plus régulièrement possible leur traitement, sinon le suivi virologique et pharmacologique sera caduque et impossible à interpréter. Il en résulte un **contrôle permanent du mode de vie souvent pénible pour les patients**. C'est un essai déclaré avec bénéfice individuel direct.

## ► quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est de démontrer à 3 mois **l'équivalence pharmacologique du nelfinavir 625 mg 1 fois/jour par rapport au nelfinavir 625 mg 2 fois/jour**.

**Les objectifs secondaires** concernent :

- l'évaluation des paramètres pharmacologique entre le nelfinavir 250 mg et le nelfinavir 625 mg,
- l'évaluation de la tolérance (en particulier gastro-intestinale), de l'efficacité immuno-virologique et de l'observance.

## ► quels sont les critères pour y entrer ?

Etre âgé de plus de 18 ans, être infecté par le VIH-1, **traité par nelfinavir 250 mg** (2 fois/jour depuis au moins 3 mois à la date de sélection) et traité par trithérapie incluant 2 inhibiteurs de la transcriptase inverse. La **charge virale doit être inférieure à 200 copies/ml** et la concentration plasmatique minimale en nelfinavir supérieure ou égale à 800 ng/ml. Les patients ne doivent pas présenter d'infection opportuniste évolutive. Les femmes devront écarter tout risque de grossesse.

## ► quels sont les traitements proposés ?

Le traitement comportera en plus du traitement antérieur, du **nelfinavir en comprimé de 625 mg et du ritonavir en comprimé de 100 mg**, associés à des inhibiteurs de la transcriptase inverse.

- **Groupe I** : nelfinavir 1875 mg 1 fois/jour (3 comprimés) + ritonavir 200 mg 1 fois par jour (2 capsules) le matin + maintiendu traitement antérieur pendant 6 mois.

- **Groupe II** : nelfinavir 1250 mg (2 comprimés) 2 fois/jour matin et soir + maintient du traitement antérieur pendant 6 mois.

Les patients du groupe I qui présenteraient des événements indésirables potentiellement imputables au ritonavir, intègreront le groupe II.

## ► quels sont les critères d'évaluation ?

Les paramètres pharmacologiques et immuno-virologiques d'efficacité dont le principal est le pourcentage de patients avec maintien du traitement simplifié et une **concentration plasmatique de nelfinavir supérieure à 800 ng/ml à 3 mois à 12 heures ou à 24 heures**. La charge virale, le taux de CD4/CD8 et d'autres paramètres secondaires seront examinés à chaque visite. Les paramètres d'observance se fonderont sur le **rapport entre la dose absorbée réellement au patient et la dose prescrite** sur un questionnaire simplifié et des dosages plasmatiques. Les paramètres de tolérance s'appuieront sur le recueil des troubles du transit à l'aide d'un questionnaire de tolérance gastro-intestinale. Enfin, pour 10 patients suivis à l'hôpital Bichat, la détermination des principaux paramètres pharmacologiques portera sur les mesures de la concentration minimale de nelfinavir, **concentrations à 1h et 3h après la prise du principe actif** et concentrations plasmatiques et intracellulaires (30<sup>ème</sup> jour, 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois).

## ► comment se déroule l'essai ?

Les patients, au nombre de 96, seront répartis dans les deux groupes par tirage au sort. L'essai étant ouvert, cela signifie que **vous et votre médecin connaîtrez les traitements prescrits**. Une période de sélection d'une durée maximale de 30 jours avant l'inclusion est prévue. **L'essai par lui-même dure 6 mois**. A l'issue de la deuxième période le laboratoire dosé de vous permettre de **recevoir nelfinavir dosé à 625 mg jusqu'à sa commercialisation**. Cette 3<sup>ème</sup> période se conclura par une consultation et un bilan de fin essai.

## qui contacter ?

► **investigateur principal**

**D<sup>r</sup> Pierre Desché,**  
**Laboratoires Roche 92521 Neuilly**

**01 46 40 53 04**

**01 49 29 44 82**

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

# ww 16789

## [roche]

### Evaluation de la tolérance gastro-intestinale d'une nouvelle formulation nelfinavir, comprimé à 625 mg, chez des patients infectés par le VIH ayant une charge virale stable sous traitement antirétroviral incluant le nelfinavir

#### ► à qui s'adresse cet essai ?

A 150 patients infectés par le VIH-1 actuellement **stables sous traitement antirétroviral incluant nelfinavir**, (depuis au moins 8 semaines, en traitement biquotidien depuis au moins 4 semaines) dont **la charge virale est inférieure à 2 000 copies/ml et le nombre de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>**. Ces personnes pourront aussi être traités **pour la première fois par le nelfinavir** (non traités ou déjà traités par d'autres antirétroviraux). **Pour ces patients il n'y a aucune exigence concernant le nombre de CD4 et la charge virale.**

#### ► commentaire

Il s'agit d'un essai mené par une firme pharmaceutique (les laboratoires Roche) dans le cadre du développement d'une molécule sous une nouvelle formulation. Comme d'habitude dans ce cas de figure, il est capital de s'assurer que les patients prennent le plus régulièrement possible leur traitement, sinon le suivi virologique et pharmacologique sera caduque et impossible à interpréter. Il en résulte un contrôle permanent du mode de vie souvent pénible pour les patients. C'est un essai déclaré avec bénéfice individuel direct.

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

Il s'agit de décrire **la tolérance digestive et l'acceptabilité de la formule de nelfinavir dosée à 650 mg**. Chez les patients recevant déjà du nelfinavir dosé à 250 mg, avant l'étude. **Une comparaison sera effectuée en ce qui concerne la tolérance des deux formules.**

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

- L'**efficacité**, déterminée par la mesure à intervalle régulier de la charge virale et du nombre de CD4.
- La **sécurité**, obtenue en surveillant l'apparition d'événements indésirables, en effectuant des analyses biologiques (bilan biochimique en particulier hépatique et hématologique). La survenue d'événements indésirables, y compris des symptômes digestifs, entraînera la sortie de l'étude.
- La **tolérance digestive**, comportant l'examen de la fonction intestinale avant le début du traitement et pendant les 4 premières semaines de celui-ci (fréquence et consistance des selles notées sur un journal patient), la recherche de germes pathogènes pour les patients

rapportant une diarrhée modérée ou sévère et, pour le groupe passant de la formule 250 mg à 650 mg, des tests de tolérance et d'absorption.

- L'**évaluation de la qualité de vie**, déterminée grâce à un bref questionnaire rempli au début et à la fin de la phase thérapeutique de l'étude principale.

- La mesure des **concentrations plasmatiques** du nelfinavir.

#### ► comment se déroule l'essai ?

La durée de l'étude est de **42 jours avec passage ultérieur à une étude de suivi** pour pouvoir continuer à recevoir la formule de nelfinavir dosée à 625 mg jusqu'à mise à disposition sur le marché des comprimés.

Les 150 personnes seront réparties en 2 groupes :

- **Groupe I** : patients changeant de formule, nelfinavir à 250 mg vers nelfinavir à 625 mg.

Durant les 14 premiers jours, le **traitement antirétroviral en cours sera poursuivi**. A la fin de cette phase, la formule nelfinavir à 250 mg sera alors remplacée par la **nouvelle formule à 625 mg pendant 28 jours**. Dans le cadre du suivi, des prélèvements sanguins seront effectués au 14<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> jour. A la fin de la période de 28 jours de traitement, **les patients pourront revenir à l'ancienne formule s'ils le souhaitent**, dans ce cas ils bénéficieront d'**un suivi de sécurité, tolérance et efficacité** pendant 4 semaines. Ils pourront également choisir de poursuivre le traitement avec la nouvelle formule tout en bénéficiant du suivi déjà mentionné. Tout au long des deux premières phases, la tenue du journal patient devra être quotidienne.

- **Groupe II** : patients nouvellement traités par le nelfinavir. Avant l'instauration du nouveau traitement, ils devront **remplir pendant 14 jours un journal patient concernant les selles**. Ils commencent alors et **pour 28 jours le nouveau traitement incluant nelfinavir à 625 mg** (au total 1250 mg 2 fois par jour) tout en continuant à tenir le journal patient. A l'issue des 28 jours, les patients **pourront passer soit à la formule nelfinavir de leur choix** (250 mg ou 625 mg) ; dans ce cas ils bénéficieront d'**un suivi sécurité, tolérance et efficacité** pendant 4 semaines.

### qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
D<sup>R</sup> Pierre Desché,

Laboratoires Roche 92521 Neuilly

**01 46 40 53 04**

**01 49 29 44 82**

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

ww 16789

# dapd 202

## [gilead]

**Essai multicentrique ouvert randomisé en double aveugle de détermination de dose, évaluant l'efficacité et la tolérance du DAPD, contre placebo chez des patients séropositifs prétraités.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

Cet essai s'adresse à des séropositifs en **échappement virologique** après avoir été sous traitement pendant au moins 6 mois, ayant **plus de 200 CD4** et une **charge virale comprise entre 500 et 10 000 copies**. Les malades doivent avoir un **traitement stable** depuis au moins 2 mois. Ils doivent disposer d'une alternative d'au moins un médicament encore efficace dans une classe d'antirétroviraux en **s'appuyant sur un test génotypique**. L'essai n'est pas ouvert aux femmes enceintes. Les malades ne doivent pas avoir pris de médicament en cours d'évaluation pendant un mois avant leur entrée dans l'essai, excepté le T20 ou le ténofovir. Les enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) ne doivent pas dépasser 3 fois la limite normale supérieure au moment de l'inclusion.

### ► commentaire

Le DAPD (amdoxovir) est un **nouveau médicament de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse**, comme l'AZT, le 3TC, la ddI, la d4T, etc.

Plusieurs choses nous ont choqués à l'étude de cet essai : L'essai est ouvert à des **personnes en échappement dont le taux de CD4 est supérieur à 200/ml**. Nous trouvons que c'est **trop peu pour risquer de prendre un placebo pendant 24 semaines**. Une limite inférieure de 300 CD4/ml nous aurait semblé plus prudente.

L'essai demande que les malades soient **stabilisés pendant au moins 2 mois avec leur traitement** avant d'entrer dans l'essai. Nous trouvons que **c'est dangereux et qu'il faudrait plutôt une période de stabilité d'au moins 6 mois**, car les participants à l'essai vont poursuivre ce traitement "défaillant" pendant encore presque 1 an.

Il est demandé une **réserve d'au moins un médicament "de rechange"** dans au moins une classe d'antirétroviraux. Nous estimons que **c'est trop peu et qu'au moins 2 molécules en réserve serait acceptable** : cela pourrait en cas de problème constituer une

bithérapie entièrement nouvelle en réserve, ce qui serait certainement nettement plus efficace qu'un seul nouveau médicament isolé.

Malgré les remarques adressées par le groupe TRT-5, le laboratoire promoteur de cet essai a refusé de modifier ces critères d'inclusion et ses méthodes d'évaluation.

**Nous déconseillons donc de participer à cet essai car nous estimons qu'il ne respecte pas des conditions de sécurité suffisante.**

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

Objectifs principaux :

- **Évaluer** l'efficacité et la tolérance du DAPD lorsqu'il est associé à une combinaison préexistante de médicaments chez des malades dont la charge virale est comprise entre 500 et 10 000 copies.
- **Déterminer** la dose la plus efficace avec un profil de tolérance acceptable après 24 semaines de traitement.

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

Sont écartés de l'essai :

- les malades ayant les mutations K65R ou Q151M,
- les malades prenant plus de 4 médicaments différents, sans compter le ritonavir si la dose quotidienne n'excède pas 400mg,
- les malades sous Trizivir®, d4T/ddI ou d4T/abacavir,
- les diabétiques,
- les malades ayant été usagers de drogues ou alcooliques (les investigateurs jugent que cela affectera leur observance),
- les malades ayant une maladie rénale congénitale ou une insuffisance rénale.

### ► quels sont les traitements proposés ?

Cet essai comprend trois groupes de malades pendant les 24 premières semaines :

- Groupe I : **continuation du traitement actuel, avec en plus le DAPD** à 300mg deux fois par jour soit **600mg**
- Groupe II : **continuation du traitement actuel, avec en plus le DAPD** à 500mg deux fois par jour soit **1 000 mg**
- Groupe III : **continuation du traitement, avec en plus un placebo** (substance neutre non-active).

Après la 24<sup>ème</sup> semaine, le groupe avec le placebo recevra du DAPD à 300mg deux fois par jour comme le 1<sup>er</sup> groupe. Cependant **aucun malade ne saura pendant la durée totale de l'essai (48 semaines) à quel groupe il appartient.**

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

**Taux de succès virologique** (nombre de malades ayant une charge virale strictement en dessous de 400 copies/ml après 20 semaines de traitement, à confirmer 4 semaines plus tard).

## qui contacter?

► **investigateur principal**

**Pr. Jean Michel Molina,**  
Hôpital St Louis 75010 Paris

**01 42 49 90 66**

**01 49 29 44 82**

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

# résultats

## ► vaccil-2 (anrs 093)

Cet essai concernait des patients sous multithérapie anti-rétrovirale depuis au moins 12 mois, ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml et les CD4 supérieurs à 350/mm<sup>3</sup> depuis plus de 6 mois.

Les patients ont été répartis par randomisation en **deux groupes** : dans le premier, il n'y a pas eu de modification de traitement ; dans le second, **en plus des traitements était associée une vaccinothérapie** composée soit d'une préparation recombinante ALVAC-VIH vCP1433 soit une préparation à base de lipopeptides appelée LIPO-6T. Ces préparations ont été injectées à quatre reprises à quatre semaines d'intervalle. Les patients ont ensuite reçu **trois cures d'interleukine-2**.

Après 9 mois de traitement, en cas de charge virale inférieure à 50 copies/ml **un arrêt des antirétroviraux était organisé**, cette interruption thérapeutique permettant de déterminer la capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire et d'évaluer la capacité de cette réponse à contrôler la réplication virale. Mais, en cas de remontée de la charge virale ou de la baisse des CD4, les antirétroviraux étaient réintroduits.

## ► résultats

**70 patients** ont participé à cet essai, 33 dans le groupe vaccin et 37 dans le groupe multithérapie seule. Au terme des 9 mois, **91 % ont interrompu tout traitement**.

Après trois mois d'interruption, 8 des patients vaccinés (soit 24 %) et 2 des patients du groupe contrôle (soit 5 %) étaient toujours sans traitement antirétroviraux. On attend les résultats à plus long terme. **La remontée de la charge virale** nécessitant la reprise du traitement antirétroviral survenue chez 60 personnes, **est arrivée plus tardivement chez les personnes vaccinées**. Une réponse immunitaire dirigée contre au moins un antigène du VIH a été détectée à l'issue de la période de vaccination chez 57,5 % des patients vaccinés par rapport à 25 % des patients du groupe contrôle.

Ces résultats indiquent que **la vaccinothérapie a été capable d'induire une réponse immunitaire, et que cette réponse obtenue se traduit par un meilleur contrôle de la réplication virale**. Cet essai met par ailleurs en évidence pour la première fois un lien entre le niveau de la réponse immunitaire et le niveau de contrôle de la réplication du VIH. C'est en effet chez les patients présentant la meilleure réponse immunitaire induite par la vaccination que le contrôle virologique a été le plus efficace.

## ► vacciter (anrs 094)

Cet essai évaluait une vaccinothérapie chez des patients sous multithérapie antirétrovirale, ayant une charge virale inférieure à 200 copies/ml et des CD4 supérieurs à 400/mm<sup>3</sup> depuis au moins un an. Tous les patients ont reçus **en plus de les traitements une préparation vaccinale** ALVAC-VIH vCP1433 injectée quatre fois à un mois d'intervalle de. **Un mois après la dernière injection, le traitement antirétroviral était interrompu**, mais en cas de remontée importante de la charge virale

ou de baisse des CD4, les traitements étaient repris.

## ► résultats

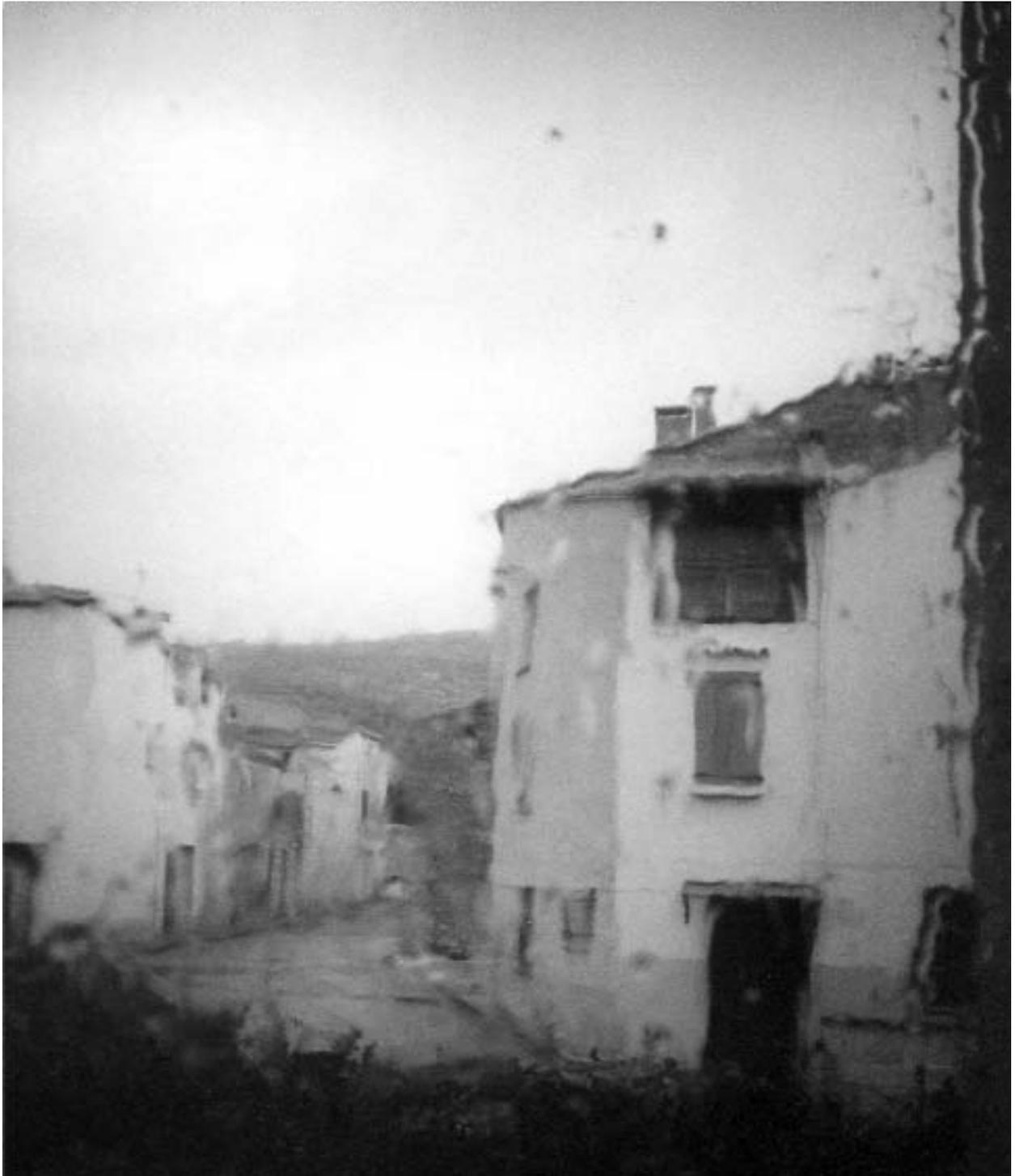
Les **48 patients** inclus ont tous reçu les quatre injections.

**Une réponse immunitaire spécifique dirigée contre le VIH a été observée chez 61 % des patients** au cours de la vaccination. Cette réponse immunitaire est à la fois quantitative et qualitative puisqu'**un élargissement du répertoire des cellules CD8 cytotoxiques a été constaté**. L'intensité maximale de la réponse immunitaire est survenue après 2 injections vaccinales. Au moment de l'analyse des données, **10 patients** étaient toujours sans traitement et avec **une charge virale inférieure à 10 000 copies pour une interruption moyenne de 44 semaines**. Les autres patients ont repris un traitement antirétroviral en moyenne après 6,6 semaines. Les antirétroviraux ont été repris plus rapidement (au bout de 6,3 semaines) par les personnes ne présentant pas de réponse immunitaire au moment de l'arrêt des antirétroviraux par rapport aux autres patients bénéficiant d'une réponse immunitaire (au bout de 9,7 semaines). Après 20 semaines d'interruption aucun effet indésirable clinique ou toxicité biologique n'a été observé. Ces résultats indiquent que la vaccinothérapie a induit une réponse immunitaire spécifique du VIH chez une majorité des patients de l'essai et que **cette réponse est plus large, c'est-à-dire plus diversifiée, que la réponse naturelle**. La réponse vaccinale maximale a été obtenue après 2 injections, puis a diminué malgré la poursuite des injections. Enfin, l'existence d'une réponse immunitaire spécifiquement dirigée contre le VIH est corrélée à la durée du maintien sous traitement, le contrôle virologique restant modéré.

## ► excès d'optimisme ?

Outre les effets d'annonce de quelques journaux en quête de bon tirage, il nous semble important de revenir sur la mini tempête qui a secoué les standards des différentes associations de lutte contre le sida, le 12 février dernier.

Présentés ci-dessus, **ces deux essais sont intéressants et encourageants mais, ne collent pas entièrement aux commentaires un peu trop optimistes entendus dans les médias**. Il s'agit d'une stratégie encore expérimentale d'immunothérapie vaccinale ou vaccinothérapie. Certes ces essais montrent pour la première fois qu'il est possible d'induire une réponse immunitaire dirigée contre le VIH, chose qu'on ne pensait pas possible. Mais il faut savoir rester modeste. La recherche de doses n'est pas aboutie, l'intérêt de faire des rappels est encore ignoré, les résultats obtenus sont minces et nécessitent des analyses complémentaires. D'autres essais devront confirmer l'intérêt de la vaccinothérapie dans la prise en charge thérapeutique des séropositifs. Enfin, ces préparations vaccinales ne sont pas les seules à faire l'objet de recherche, l'enjeu est de taille, et leur développement dépend du bon vouloir des firmes pharmaceutiques et de l'intérêt financier de ses actionnaires. **Ce n'est pas encore demain que nous pourrions nous passer des antirétroviraux**, contrairement à ce qu'à voulu faire croire les gros titres des journaux.



**greffe de foie**  
**quelles stratégies**  
**adopter ?**



# 60 aujourd'hui combien demain ?

**Selon la cohorte européenne EuroSIDA, en 2000, 50% des décès des séropositifs VIH sont dus à des problèmes hépatiques (hépatite virale ou médicamenteuse, infection opportuniste, tumeur, problème auto-immune, consommation élevée ou surdose d'alcool et/ou de stupéfiants, etc.). Nous n'avons d'autres choix aujourd'hui que d'envisager, au pied du mur, le challenge d'une greffe du foie.**

## ► la greffe, une équation immunitaire

**La compatibilité d'un donneur et d'un receveur est établie principalement à partir du groupe sanguin et du système HLA, dit système d'histocompatibilité.** En théorie, une fois ces examens concluants, il est envisageable de recevoir un greffon d'origine humaine. Tous les patients susceptibles d'être greffés sont envoyés vers un centre de greffe pour y subir un bilan médical complet afin d'évaluer la faisabilité et les bénéfices en terme d'espérance de vie. Hormis la cause principale de la greffe, il faut d'abord résoudre tous les autres problèmes de santé, même bénins, dont l'aggravation subite, due à la greffe ou à l'initiation des traitements nécessaires, pourrait compliquer, voire compromettre l'opération et son résultat. **Le système immunitaire est chargé de reconnaître les éléments appartenant à notre corps (le soi) et de les différencier des éléments extérieurs ou inconnus (le non-soi).** C'est ce qui lui permet de mettre en place une réponse pour attaquer, voire détruire les agents externes responsables de maladies potentielles. Dans certains cas (codage génétique déficient, maladie, etc.), il arrive que le système immunitaire ne reconnaissant plus l'un des organes du corps, se mette à le détruire, comme s'il s'agissait d'un élément étranger. C'est ce qu'on appelle des réactions ou **maladies auto-immunes**, notre immunité se retournant contre nous-mêmes. Pour réaliser une greffe, il faut d'abord résoudre le contrôle

de cette différenciation du " soi " et du " non-soi ", ainsi que la réaction immunitaire associée. Car si le système immunitaire perçoit un greffon comme n'appartenant pas à son hôte, il l'attaque et peut le détruire en un temps record. C'est ce qu'on appelle un rejet. **Pour empêcher cette réaction immunitaire, on a recours à des traitements immunosuppresseurs, dont le rôle est d'empêcher ou de contrôler la réponse immunitaire.** Mais, suite à une greffe, chez certains patients, le système immunitaire tolère très bien le greffon, si bien que les traitements immunosuppresseurs peuvent alors être diminués, voire même arrêtés. Il s'agit généralement de pause de traitement, à l'image des interruptions envisagées de plus en plus pour les antirétroviraux VIH. Avec l'évolution récente des traitements immunosuppresseurs, des différentes combinaisons et dosages, les immunologistes ont réussi malgré tout à **préserver certaines réponses immunitaires spécifiques.** Cette étape a permis d'envisager d'un point de vue théorique, la prescription concomitante d'un traitement immunosuppresseur et d'un traitement antirétroviral. Nous ne sommes aujourd'hui qu'à l'aube de ces savoirs et des essais thérapeutiques, **chaque étape est une découverte qui bouleverse les connaissances et les références** et qui permet aux équipes soignantes d'inventer des pratiques spécifiques en matière de greffe pour les coinfectés VIH-hépatites.

## ► les preuves de l'expérience

Les greffes du foie effectuées dans les années 80 ont été l'occasion d'expériences dramatiques. Les tests de dépistage du virus ignoraient le risque d'indéfectibilité chez les donneurs d'organes et restaient peu efficaces durant la fenêtre virologique et sérologique. **Quelques rares personnes ont ainsi subi une greffe du foie à cause d'une hépatite et ont appris ensuite leur contamination par le VIH.** Les équipes des centres de greffe se sont donc retrouvés involontairement face à leurs premiers cas de coinfection VIH-hépatites post greffe. Ils ont alors constaté que si, comme pour les mono-infectés VHC, **le greffon pouvait rapidement être réinfecté par le VHC**, l'aggravation en cirrhose pouvait



par contre être fulgurante. Aujourd'hui, la plupart des coinfectés greffés reçoivent un traitement préventif de la récurrence d'hépatite virale, visant à rendre la charge virale de l'hépatite indétectable.

En décembre 2001, un anglais coinfecté a développé une cirrhose **quatre mois après sa greffe. Il s'agissait de la première hépatite cholestatique fibrosante** constatée en cas de coinfection VIH-VHC. Ce scénario était connu, mais uniquement en cas de coinfection VIH-VHB, les traitements antiviraux VHB provoquant à terme des résistances, puis des échappements. Or après une greffe du foie, si la charge virale VHB remontait, le risque de voir apparaître une hépatite cholestatique fibrosante exposait le patient à une dégradation rapide du foie.

Cependant, le cas d'un patient français a ouvert un autre débat. Cet homme atteint d'une hépatite C a bénéficié dans les années 80 d'une greffe du foie qui l'a contaminé par le VIH. **Suite à la greffe, refusant de prendre la batterie de traitements qu'on lui proposait (antirétroviraux VIH, immunosuppresseurs et antiviraux hépatites), il a vécu "sereinement" une douzaine d'années après la greffe.** Il est décédé il y a peu de temps.

**Ces contaminations provoquées par les greffons peuvent maintenant être écartées**, grâce à l'utilisation de tests génomiques plus sensibles (PCR-TMA, Transcription Mediated Amplification). Depuis septembre 1999, l'AFSSaPS a agréé ces tests, utilisant des techniques plus précises, permettant de dépister de manière plus fiable tous les dons biologiques.

## ► interactions des risques

Les traitements immunosuppresseurs, tels que la cyclosporine, le tacrolimus et le sirolimus sont métabolisés par le cytochrome P450. Le métabolisme est un système à base de protéines qui organise les réactions biochimiques aboutissant à la synthèse (assimilation) ou à la dégradation (élimination) des molécules. Présents au niveau de l'intestin et du foie, les cytochromes P450 métabolisent plus de la moitié des substances utilisées par l'organisme humain. La difficulté dans le cas de greffes chez des personnes infectées ou coinfectées par le VIH et/ou les hépatites est que **les traitements immunosuppresseurs sont métabolisés par les mêmes systèmes que les antiprotéases. Les risques d'interactions pharmacologiques sont donc multiples et complexes.**

L'utilisation des antiprotéases VIH nous a appris l'importance du bon dosage pour maintenir une immunité efficace, élément d'autant plus important en cas de greffe. Or le taux plasmatique des immunosuppresseurs doit rester suffisant pour éviter le rejet du greffon, mais il ne doit pas être trop important au risque de provoquer un effondrement immunitaire qui aurait pour effet une flambée du VIH. Les spécialistes ont constaté que **selon les antiprotéases prescrites, les immunosuppresseurs pouvaient ainsi être boostés ou diminués jusqu'à 25 fois la dose de départ.** Il a donc fallu réapprendre la prescription des immunosuppresseurs à des doses très inférieures. Cependant **les analogues non-nucléosidiques ne provoquant pas d'interactions croisées avec les immunosuppresseurs, permettent de travailler à des dosages classiques.**

## ► préalables

La greffe ne règle donc pas tout. Il y a même de quoi être

inquiet en réalisant qu'un foie sain et naïf de toute infection virale chronique a tout juste le temps de faire connaissance avec son nouvel hôte et de prendre ses marques virales avant d'être contaminé par les virus du nouveau receveur (VIH, hépatites), tout en recevant, dans le même temps, une panoplie de traitements hautement agressifs. Le métabolisme du receveur est pourtant rodé depuis longtemps aux exercices complexes : malgré une cirrhose du foie aggravée, les antirétroviraux ont pu être métabolisés pour arriver à stabiliser l'infection à VIH. Or, **les antirétroviraux ne sont pas si simples à métaboliser et le VIH encore moins aisé à contrôler sur la durée avec une cirrhose du foie.**

Un grand nombre de patients coinfectés arrivent encore trop souvent aujourd'hui dans les centres de greffes, avec une décompensation hépatique avancée, forçant leur admission en liste de super-urgence. Les équipes de greffes hépatiques et Transhépate, fédération française des greffés du foie, ont démontré depuis longtemps que **l'éducation du patient et de l'entourage est une étape capitale garantissant les meilleures chances de survie à 10 ans.** Il ne faut pas négliger les situations à moindres risques, comme le fait d'être sous analogues nucléosidiques, ces antirétroviraux présentant moins de risques d'interactions que les antiprotéases. En termes de délais, **il est très important de signaler les possibilités de greffe à tout patient coinfecté dès l'apparition d'une cirrhose (F4)**, sachant que chez les coinfectés, "fibroseurs" rapides, le score Métavir F3, de pré-cirrhose, est l'indication d'un développement qui peut être très rapide : un an. Une fois la cirrhose installée, les premiers épisodes de décompensation modérée peuvent survenir dans la première année. C'est à ce moment décisif, que le patient doit s'inscrire en liste d'attente, car il faut encore compter six à huit mois environ pour que la greffe puisse avoir lieu.

## ► épidémiologie

Selon la dernière enquête VIH-VHC hospitalière française en 2001, 28% des 100 000 séropositifs VIH suivis à l'hôpital seraient coinfectés par le VHC, soit **environ 30 000 coinfectés VIH-VHC** ; 70% d'entre eux auraient déjà bénéficié d'un ou de plusieurs traitements anti-VHC (40% interféron + ribavirine et 40% peg-interféron + ribavirine). **70% des coinfectés ont un génotype VHC mauvais répondeur au traitement.** L'hépatite active est plus fréquente chez les plus jeunes (modérée-F2, sévère-F3 ou cirrhose-F4). Elle a été mentionnée pour 61% des 45 ans et plus, et pour 87% des moins de 35 ans. 40% des coinfectés seraient **au stade sida, soit 12 000 coinfectés sida-VHC.** 16% des coinfectés VIH-VHC étaient déjà en cirrhose en 2001, soit environ 5 000 patients. La cirrhose est souvent associée à un taux de CD4 inférieur à 200/ml.

Cette enquête a déjà été réalisée en 1999 et en 2000. En comparant ces trois années d'études afin de voir les progressions, il a été rapporté : **une augmentation des taux de CD4, alors que la proportion des patients au stade sida reste stable (40%).** En 1999, 41% des patients ont pu bénéficier d'un génotypage VHC, contre 58% en 2001. En 1999, 43% des patients ont pu bénéficier d'une biopsie, 51% en 2001. En 1999, 48% des patients ont pu bénéficier d'un traitement suite à la biopsie, contre 58% en 2001. En 1999, comme en 2001, 70%



des patients ont été traités quand le résultat de la biopsie a été mentionné comme hépatite active. En 2000, 15% des patients traités contre 40% en 2001, ont reçu une bithérapie peg-interféron + ribavirine. **Selon les résultats préliminaires de l'essai Ribaviric, le traitement des coinfectés VIH-VHC par cette bithérapie ne permettrait pas d'envisager plus de 30% de guérison.** Nous attendons donc avec impatience les résultats définitifs de cet essai en termes de bénéfices histologiques (lésions du foie) et notamment de régression de cirrhose, malgré un échec virologique. Cet argument n'est toujours pas reconnu par les médecins alors qu'il est réellement capital pour les coinfectés. Car cette diminution de fibrose pourrait leur permettre de patienter jusqu'à l'arrivée de nouveaux traitements, moins toxiques et plus efficaces.

## ► bilan international

A l'occasion du 19<sup>ème</sup> Congrès mondial de transplantation en août 2002 à Miami, un bilan général des greffes VIH a été fait. **Trois essais américains** (San-Francisco, Philadelphie, Pittsburgh) **et un essai français** (Villejuif) ont permis la réalisation de 51 greffes chez des séropositifs VIH avec une moyenne de suivi post-greffe de un an : 34 greffes de reins et **17 greffes de foie**. Les résultats prouvent une réelle faisabilité de ces greffes.

### San Francisco

Le Dr Michele Roland est la précurseur internationale en matière de greffes de foie chez des patients séropositifs depuis 1997. Elle est aussi à l'origine du protocole américain, étendu à plus de 15 centres de transplantation aux Etats-Unis, depuis qu'elle a réussi à convaincre des bailleurs privés de participer au financement de ces essais. Elle a publié les résultats préliminaires de son service : 7 patients séropositifs VIH ont reçu une greffe de rein et 4 une greffe de foie. **Sur 11 patients, un seul est décédé**, il avait 15 ans.

De plus, des débuts de rejets ont été constatés sur les greffés rénaux, alors qu'il n'y en a pas eu pour les greffes hépatiques. La moyenne des taux de CD4 post-greffe pour les 6 patients sans incidents est de 514. Tous les patients ont une charge virale VIH sous contrôle. Les patients ont eu une durée moyenne de suivi post-greffe de 1 an (de 1 mois à 2 ans). Au 14 janvier 2002, l'équipe de l'université californienne de San Francisco a obtenu un taux de **90% de survie à 1 an**, équivalent aux mono-infectés VHC.

### Pittsburgh

C'est à l'occasion du Congrès américain de transplantation 2002 qui s'est tenu à Washington que le Dr Michael de Vera de l'Université de Pittsburgh a présenté **6 cas de greffe de foie chez des patients coinfectés VIH - VHC. 3 des personnes greffées ont été réinfectées par le VHC** après la greffe. Les 6 patients greffés ont poursuivi leur traitement anti-VIH en plus d'une thérapie immunosuppressive. Malgré ce traitement anti-rejet, les charges virales du VIH sont restées indétectables après la greffe, allant même jusqu'à 4 ans pour l'un des patients. Parmi les cas de réinfection par le VHC, l'un des patients n'a pas eu besoin de prendre de traitement spécifique, un autre a bien répondu à l'association ribavirine + interféron. Depuis 1999, l'université de Pittsburgh a réalisé 8 greffes de foie chez des patients coinfectés par le VIH et le VHC. Selon l'université, **2 patients sont décédés** suite à des complications qui n'étaient pas liées au VIH ou au VHC.

### Villejuif

L'ANRS a mis en place un essai de greffe pour des patients coinfectés, intitulé Thévic (HC-02). Le suivi prévu est de 2 ans. Cet essai est dirigé par le Dr Didier Samuel, hépatologue, et le Dr Vittecoq, infectiologue, au Centre hépato-biliaire de l'Hôpital Paul Brousse à Villejuif. Une présentation des résultats intermédiaires a été faite à Barcelone en juillet 2002, lors de la Conférence mondiale sur le sida. **Les 6 premiers patients coinfectés ont subi une greffe de foie** entre décembre 1999 et octobre 2001. Tous avaient une charge virale VIH stable et une cirrhose décompensée (score Child-Pugh C), maladie terminale du foie. L'âge moyen était de 39 ans. Les interactions entre les antiprotéases et l'un des immunosuppresseurs, le tacrolimus, ont provoqué **deux rejets aigus** (un pour sous dosage et un pour surdosage toxique d'immunosuppresseurs). Un seul patient a vu sa charge virale VIH augmenter. Un patient a développé une hépatite chronique VHC sévère, qui l'a obligé à prendre une bithérapie Peg-Interféron + ribavirine. Il a rapidement retrouvé une charge virale VHC indétectable. L'un des patients a fait un épisode de jaunisse inexplicée, un autre une stéatose micro-vésiculaire due aux antirétroviraux, qui ont ensuite été modifiés. **4 patients sur 6 semblent avoir eu un net bénéfice en termes de qualité de vie** et de reprise de poids, critère crucial en la matière. Avec un recul moyen d'un an sur les greffes (de 6 à 28 mois), un patient est décédé. **Le taux de survie à un an est donc de 83%** équivalent aux 85% chez les mono-infectés VHC. Ces premiers résultats sont satisfaisants et très encourageants.

## ► urgences politiques

L'AmFAR (fondation américaine de recherche sur le sida) a organisé le premier meeting international sur les greffes de patients coinfectés VIH-hépatites, les 10 et 11 janvier 2003, à New York. Des activistes américains comme Larry Kramer d'Act Up-New-York (dont nous résumons ici la synthèse), Tracy Swan du Treatment Action Group de New-York et Brenda Lein du Project-Inform de San-Francisco ont cherché à faire un bilan des 60 greffes réalisées à ce jour dans le cadre d'essais thérapeutiques. Répondant à leur appel, les médecins impliqués, investisseurs des premiers essais pilotes, sont venus des Etats-Unis, d'Angleterre, d'Espagne et de France. **Il s'agissait de faire le dernier bilan politique des 60 greffes internationales réalisées pour des coinfectés dans le cadre d'essais thérapeutiques.**

Le premier constat établi est que nombre de chirurgiens refusent encore de pratiquer ces greffes, notamment à causes des risques de contamination. Une greffe du foie dure près de douze heures, avec la fatigue, les risques de piqûres accidentelles sont élevés et en cas de coinfection les risques de transmission sont accrus, les charges virales étant très élevées. Mais au fur et à mesure des réussites, **de plus en plus de chirurgiens acceptent de s'y intéresser, relativisent, se spécialisent et s'organisent.** Il est urgent de créer un organisme international chargé de collecter et de diffuser les données afin de gagner du temps dans l'évaluation de l'efficacité des méthodes envisagées, dans l'amélioration des connaissances concernant les traitements préventifs des rejets de greffons. **Il n'y a plus de temps à perdre, nous devons dépasser le déni ambiant d'hier en matière de coinfection VIH-hépatites, et celui qui règne**



**aujourd'hui en matière de greffe.** Les résultats de ces essais ne doivent pas être jetés aux oubliettes comme d'autres le furent par le passé.

Devrons-nous créer une liste d'inscription spécifique pour que tous les coinfectés cirrhotiques puissent être recensés ? Faudra-t-il en passer par là pour pouvoir accéder aux informations, choisir un centre de greffe et son programme d'éducation, pour pouvoir bénéficier de toutes les chances possibles pour recevoir un nouvel organe ? Ce n'est pas le cas aujourd'hui. En France, seul le CHB de Villejuif est autorisé pour l'instant à pratiquer des greffes VIH.

**Aujourd'hui encore, le nombre d'organes greffés provenant de personnes ayant donné leur consentement avant leur décès, est réellement insuffisant.** Face à ce constat dramatique, le moyen le plus efficace pour augmenter le nombre de dons d'organes est de recruter des coordinateurs pour chaque hôpital, dont le rôle est de sensibiliser les patients ayant un pronostic aggravé et d'obtenir de leur vivant, un consentement au prélèvement d'organes. Ce système est déjà en place à Pittsburgh, à Miami, mais aussi en Espagne et bientôt en France. Avec ce consentement, de précieuses minutes sont épargnées, la greffe d'organes devant être faite dans les six heures qui suivent le décès du donneur.

### ► la pénurie "tolérée"

L'origine des foies greffés dans l'essai Thévic est multiple car **à l'heure actuelle l'inscription en liste d'attente pour recevoir un foie n'est pas un moyen suffisant pour faire face à l'épidémie d'hépatite C,** pourtant annoncée en France dès 1995. Le comité d'éthique de l'établissement français des greffes tente de trouver d'autres solutions pour diversifier les sources d'approvisionnement. Il existe cependant une autre liste dite de super-urgence pour les hépatites fulminantes et les décompensations accidentelles.

Le Centre hépato-biliaire de Paul Brousse a démontré l'utilité des greffes domino. Dans l'essai Thévic, sur les 6 premiers patients, 3 ont pu être sauvés grâce à ce type de greffe. **La particularité de la greffe domino est que le foie d'une personne décédée peut être greffé à un premier malade, dont le foie à son tour sera greffé à un deuxième malade.** Explication : le premier foie est greffé à un patient atteint d'une neuropathie amyloïde, maladie génétique incurable. Sans greffe, son évolution détruirait le foie en moins de 10 ans, mais s'il est greffé à une autre personne, la maladie n'étant pas transmissible, ce foie ne présente aucun risque et permet, à son tour, de sauver la vie d'un deuxième malade.

**Il existe encore une autre source possible, mais examinée seulement en cas d'absolue nécessité en France, celle des donneurs vivants.** Chez ces personnes, on ne prélève qu'une partie du foie car cet organe a la possibilité de se régénérer. Cependant, il est important de préciser qu'il existe des risques, même très rares, de problèmes opératoires pour le donneur.

### ► l'excuse et la loi

**La loi française concernant les donneurs vivants a été définie afin de contrecarrer toute possibilité de trafic d'organes humains.** L'article L1231-1 du Code de la Santé Publique stipule : "Le receveur doit avoir la qualité de père ou de mère, de fils ou de fille, de frère ou

de sœur du donneur, (...) en cas d'urgence, le donneur peut être le conjoint." Les lois de bioéthique sont en cours de révision. La proposition de loi est la suivante "toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur".

Le 28 janvier 2003 au cours des débats au Sénat, Jean-François Mattéi a exprimé ses interrogations : "Quelle définition donner à ce "lien étroit et stable" ? (...) Je m'interroge aussi pour savoir s'il ne faut pas, dans certaines circonstances, protéger les gens contre leur propre générosité."

### ► philip

**Pendant le temps de ces débats, un patient coinfecté ayant fait tous les examens nécessaires pour envisager la greffe et bénéficiaire d'un lobe du foie de son boy-friend, se voit obligé, au vu de l'aggravation de son état, de lancer officiellement la demande de dérogation pour donneur vivant.**

La réponse de l'Etablissement français des greffes ne se fait pas attendre. La loi en vigueur ne prévoyant pas encore le cas du PaCS, c'est un refus formel qu'il reçoit, daté de mi-décembre. Son médecin fait alors une demande écrite à Jean-François Mattéi, en date du 21 décembre. Le patient recevra la réponse le 3 janvier par téléphone, et son médecin, par courrier à son retour de congé, le 6 janvier. **Philip Brooks est mort la nuit précédente d'une décompensation fulgurante.**

La réponse invitait à prendre l'initiative, mais en cas de problème, le ministère de la Santé ne pouvait en être tenu pour responsable. La greffe avait quand même été programmée pour le 21 janvier 2003. Philip Brooks était un réalisateur de documentaires et de reportages, connu notamment pour son excellent reportage sur les travestis en Côte d'Ivoire, "Woobi chéri". Il était surtout activiste.

Ailleurs un homme vivant depuis plus de dix ans avec sa compagne a dû passer par les mêmes épreuves. Elle était d'accord pour lui donner une partie de son foie ; ils ont pensé que la solution la plus rapide, vu l'urgence de la situation, serait le mariage. Seulement le maire de cette petite ville de province, le leur a tout simplement refusé car selon son expression "**la greffe n'est pas un motif de mariage reconnu**" !

**L'étape finale de la modification des lois de bioéthique aura lieu en avril 2003,** à l'Assemblée nationale. Au vu des cas dramatiques rapportés ci-dessus, un texte législatif trop flou permettrait sur le terrain à des acteurs peu scrupuleux d'en faire une application fantaisiste.

### ► éthique du rejet

Pendant que les parlementaires français débattent d'éthique et de morale, les dispositions françaises ne concernent aujourd'hui qu'une quinzaine de patients dans un cadre de recherche. Le ministère de la Santé continue de se défausser sur des équipes de greffes mobilisées mais manquant de moyens pour faire face à l'épidémie. **D'ici 5 ans, au moins 5 000 coinfectés cirrhotiques auront impérativement besoin de ces nouvelles techniques de greffe.** Combien d'excuses fallacieuses vont-ils encore inventer ? Les vrais problèmes sont pourtant évidents à la pénurie des greffons s'ajoutent l'absence de moyens financiers et surtout le manque de volonté politique.

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

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

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



**Avant, c'était le Kaposi, maintenant ce sont les lipoatrophies. Nos visages sont marqués et nous stigmatisent. Certains n'osent plus sortir de chez eux, d'autres interrompent leur traitement pour éviter toute aggravation, d'autres enfin, hésitent à commencer tout traitement de peur de voir leurs corps se métamorphoser. Pourtant des produits existent, le New Fill® par exemple, et nous en parlons depuis longtemps (voir Protocoles 16, 17, 19, 21). Aujourd'hui la colère monte.**

### ► reprenons

Il existe **trois sortes de produits qui permettent de réparer les lipoatrophies du visage**, mais pas de produit miracle : tous ont leurs avantages et leurs inconvénients.

**- Les non-résorbables.** Ce sont des produits à base de polymère (exemple : le silicone, retiré du marché). Par un système de microbilles, ils provoquent la formation par la peau elle-même d'un tissu de granulation. L'effet est assez long dans le temps, mais une fois implantés, on ne peut pas les retirer, et en cas de problèmes, on ne peut donc rien faire. En cas de granulomes, cela peut devenir très douloureux.

**- Les résorbables.** Ce sont des produits à base d'acide hyaluronique (exemple : le collagène). Il n'y a pas de contre-indication ou très peu, cependant il est recommandé de faire un test d'anticorps anti-collagène avant chaque injection. Il y a peu de réactions allergiques, leurs utilisations ont montré qu'il n'y avait pas de danger sur un recul de cinq ans. Le résultat est immédiat, le praticien voit tout de suite comment et où se place le produit dans le visage. Mais leur utilisation est limitée aux faibles lipoatrophies comme

celles situées au niveau des boules de Bichat. Les macrophages attaquant le produit, il disparaît rapidement.

**- Les semi-résorbables.** Ce sont des produits à base d'acide polylactique (exemple : le New Fill®). Ils ne remplissent pas le vide tout de suite mais transitoirement. L'eau utilisée avec la matière première disparaît et laisse place à l'acide polylactique qui provoque une néocollagénose. Il dure plus longtemps que les résorbables, mais n'est pas supporté de la même façon par tous les patients. Par ailleurs, le produit est dur à injecter et nécessite une vraie formation du professionnel.

### ► historique

En 2002, Dermik, la filiale américaine d'Aventis qui gère les produits dermatologiques a acheté le brevet du New Fill a son ancien propriétaire français Biotech. **Ce rachat a bloqué le processus d'homologation** de New Fill® qui doit en permettre le remboursement et a ralenti les discussions entre le fabricant et les associations. L'argument avancé pour expliquer ce retard se base sur les difficultés de suivi, inhérents au changement de propriétaire. Pour nous il s'agit d'un manque de volonté évident de ces firmes grossissantes. Non seulement Biotech n'a pas vraiment tout fait pour faciliter l'accès au New Fill®, mais Dermik, en reprenant le dossier, n'a fait que ralentir la concertation avec l'AFSSaPS. Personne ne semble comprendre que **l'accès à un produit de comblement tel que le New Fill® est presque aussi important que l'accès compassionnel** qui est souvent mis sur pied pour faciliter la prise de nouvelles molécules. Rappelons que, dans le cancer, la sécurité sociale rembourse les perches pour les personnes qui ont perdu leurs cheveux après des chimiothérapies. Ce qui se passe dans le sida est identique. Ce sont les traitements qui provoquent les lipoatrophies. Pour rester compliant, il faut pouvoir corriger les effets secondaires des multithérapies !

## ► procédure de remboursement

Alors qu'une dépêche AFP annonçait le 21 février dernier que le New Fill était en cours de marquage CE pour le traitement des lipoatrophies faciales chez les patients infectés par le VIH, le dossier semble pourtant ne pas être si avancé. L'élargissement de l'indication du New Fill® a été retardé depuis plusieurs années en raison du **manque de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit**. A ces délais "élastiques" se rajoutent les retards causés par la restructuration du laboratoire. La demande de l'AFFSaPS-Gemed concernant les études complémentaires de toxicologie chronique sur 24 mois est **mal accueillie par le laboratoire qui en conteste l'utilité**, en avançant les données recueillies dans la littérature. Le laboratoire précédent avait pourtant donné son accord pour une telle étude et c'est l'une des raisons qui aurait permis à l'AFFSaPS d'accorder une autorisation dérogatoire à New Fill® dans le traitement de la lipoatrophie du visage. Cette autorisation ouvrirait la possibilité de prise en charge du New Fill® par la Sécurité sociale. Actuellement, cette étude complémentaire est l'objet de discussion. Dermik pourrait déposer un dossier complet au cours du deuxième trimestre 2003. Et à partir de ce moment le délai réglementaire théorique jusqu'à l'ouverture du remboursement est de six mois. La plus grande inconnue est le délai de négociation du prix avec le ministère de la Santé.

## ► à quel prix

Le remboursement que nous exigeons depuis des mois, voire des années, s'argumente sur la stigmatisation que les séropositifs endurent tant dans leur vie sociale que professionnelle, et le fait qu'**au vu des prix pratiqués, il n'est pas possible pour la majorité des personnes touchées de financer cette chirurgie réparatrice**. Car le produit est disponible commercialement en France, mais son accès est uniquement une question de moyens financiers. Pour obtenir un bon résultat il faut, en effet, compter entre 1 200 et 1 600 €. **Pourtant le produit n'est pas cher à fabriquer.**

## ► accès compassionnel

Il est essentiel qu'un accès compassionnel se mette en place. Une ATU pour les dispositifs médicaux n'est pas impossible, mais nous n'avons pas connaissance de cas préexistants. **Ce domaine étant moins réglementé que celui des médicaments, il peut être possible de trouver des arrangements**. Ces produits n'ont pas besoin d'AMM pour être utilisés, les normes de contrôle sont moins draconiennes et le flou règne quant à l'extension de leur utilisation dans ce cadre précis.

C'est pour cela que le **TRT-5** (collectif inter-associatif des 8 principales associations de lutte contre le sida : Actions Traitements, Act Up, Aides, Arcat, Dessine moi un mouton, Nova Dona, Sida Info Service, Sol En Si) **demande une mise à disposition gratuite** dans certains services hospitaliers pour les personnes les plus démunies qui en ont un besoin urgent **et une mise à disposition à prix réduit de 100 €** pour certains dermatologues identifiés.

L'injection de New Fill® s'est déjà faite dans le cadre d'essai ou d'ATU. C'est le cas à la Pitié Salpêtrière, où l'essai

Véga a été mené et où le New Fill® est dispensé gratuitement, et à l'hôpital St Louis. **Les listes d'attente s'allongent jusqu'à un an et demi.**

Même si le laboratoire réfléchit à l'ouverture d'un accès compassionnel, aucune décision n'est encore prise. Cet accès ne se ferait que dans un cadre hospitalier afin d'éviter que les programmes existants s'arrêtent. Mais il est important d'élargir ces accès jusqu'ici limités à trop peu d'hôpitaux.

Par ailleurs, nous possédons une liste, certes incomplète, mais conséquente, de médecins dermatologues (ville et/ou hôpital) qui savent utiliser New Fill® pour réparer la lipoatrophie du visage. **La formation des médecins et la bonne utilisation du produit sont des questions essentielles**. Il est donc primordial de demander un maximum d'informations (devis exact, quantité de produit injecté, nombre de séances et le résultat prévu). Il faut être exigeant car consulter un dermatologue pour une lipoatrophie n'est pas banal.

## ► les résultats

A Saint Louis 120 à 130 personnes sont traitées dans le cadre d'un compassionnel, depuis juin 2001. Les patients ont bénéficié de 3 à 4 injections (maximum pour cause de rationnement). Avec un recul de 15 mois pour les premières personnes traitées, **les résultats sont satisfaisants, la tolérance est bonne**, et il n'y a pas eu de problème de nodules.

Concernant l'**essai Véga**, mené à la Pitié Salpêtrière, les résultats ont été présentés à la dernière conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, à Boston, en février dernier. 50 patients ont reçu 4 injections de New Fill® entre 15 jours et 6 semaines d'intervalle. A l'inclusion, les patients possédaient moins de 2 mm d'épaisseur du derme, contre environ 10 mm habituellement. A 6 semaines, ils ont présenté une augmentation médiane de l'épaisseur du derme de 5,1 mm. A 24 semaines, une augmentation de 6,4 mm, à 48 semaines de 7,2 mm et après 72 semaines, une augmentation de 7,1 mm. **La proportion de patients ayant une épaisseur supérieure à 10 mm a été de 19 après six semaines, 41% à 24 semaines, 61% à 48 semaines, 48% à 72 semaines. Aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté**, seule l'apparition d'un oedème léger et localisé au site d'injection a été observée chez de nombreux patients, mais il s'est résorbé dans les 24 à 48 heures après l'intervention. L'étude se poursuit jusqu'à 24 mois. Nous noterons une fois encore, tant ce sujet fait partie de notre lutte, que la seule femme de l'essai a été exclue pour ne pas "fausser" les données. Un essai anglais a également été réalisé et un essai espagnol pourrait bientôt voir le jour.

## ► prochaines étapes

Tous ces résultats sont prometteurs, et ne font que renforcer notre mobilisation pour obtenir au plus vite ce produit à un coût raisonnable. En passant sur le peu d'entrain qu'a montré le laboratoire pour accélérer le processus d'enregistrement, nous continuons de nous mobiliser sur ce produit, au travers du travail du TRT-5. **Le rôle des associations est d'agir lorsque la situation l'exige**. L'accès au New Fill® est une histoire qui dure depuis déjà trop longtemps.

# brèves

## ► erratum

Dans le dernier numéro de Protocoles, quelques fautes ont échappé à notre vigilance. L'une d'elle mérite d'être rectifiée. Dans l'article traitant des femmes dans la recherche, il fallait comprendre que le mauvais cholestérol est le **LDL (Low Density Lipoproteins ou bêta-lipoprotéines)** et non la **LDH (Ligue des Droits de l'Homme)**.

## ► prochaine répi

Les années passent, les **effets indésirables des traitements se multiplient**. Les années de vie gagnées sur le VIH ont un prix lourd à payer pour la plupart des personnes atteintes. Ceux qui ont vu leur corps se transformer du fait des **lipodystrophies** le savent bien. Et plus on gagne en compréhension des mécanismes pervers induits par les traitements, plus on découvre de nouveaux effets secondaires inattendus. Les **solutions** pour y faire face ne sont pourtant pas forcément hors de portée. Avec les invités de cette 42<sup>ème</sup> RéPI, nous tenterons de **faire le point sur la connaissance des troubles du métabolisme induits par les antirétroviraux**, et tout particulièrement les lipodystrophies. Nous essaierons de comprendre quelles sont les solutions à notre portée qui permettent de surmonter ou au moins d'atténuer ces effets pervers de nos traitements.

Le **mercredi 9 avril** de 19h à 22h, Act Up-Paris vous invite à sa 42<sup>ème</sup> Réunion Publique d'Information au Centre Wallonie Bruxelles, 46, rue Quincampoix, Paris IV<sup>ème</sup>, M° : Châtelet Les Halles ou Rambuteau.

## ► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours **le jeudi à 19H00**. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **13 et 27 mars, 10 et 24 avril, 15 et 22 mai, 5 et 19 juin, 3 et 17 juillet**. Une permanence téléphonique est assurée tous les après midi de 14H à 18H, au 01.49.29.44.82. La **prochaine RéPI** se tiendra le **9 avril** et fera le point sur les lipodystrophies.

## ► adresses mail

Des questions ? Des remarques ? Des critiques ? Protocoles a une nouvelle adresse mail où vous pouvez nous écrire :

**publications@actupparis.org**

Mais pour d'autres demandes nous venons d'unifier nos adresses mail, vous pouvez donc nous joindre **suivant le motif** à

actup@actupparis.org  
traitements@actupparis.org  
coinfection@actupparis.org  
nordsud@actupparis.org  
etrangers@actupparis.org  
femmes@actupparis.org  
homophobie@actupparis.org  
prison@actupparis.org  
prostitution@actupparis.org  
drogues@actupparis.org  
droits@actupparis.org  
prevention@actupparis.org  
publications@actupparis.org  
medias@actupparis.org  
actupinfos@actupparis.org  
web@actupparis.org  
comptabilite@actupparis.org  
financement@actupparis.org  
stands@actupparis.org

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

25

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

10 €

20 €

30 €

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.

Par chèque bancaire ou postal  
(CCP Paris 561 41 D)  
à l'ordre d'Act Up-Paris

30 €

50 €

80 €

autre montant :

\* après déduction fiscale mon don  
ne me revient qu'à 25 €

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

75526 Paris cedex 11

Tel : 01 48 29 44 75

Fax : 01 48 08 18 74

3815 actup (1 20 F/mn)

Email : actup@actup.org

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

site : 294 895 669 00025 - APE : 913E

Par carte bancaire

30 €

50 €

80 €

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 PRÉLÈVEMENT MENUEL.**  
LA FORMULE EST SOUPLE ET AINSI  
VOUS CONCRÉTISERIEZ VOTRE SOUTIEN  
TOUT AU LONG DE L'ANNÉE.

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS LA PRÉSENTE DEMANDE NE SERONT UTILISÉES QUE POUR LES SEULES NECESSITES DE LA GESTION ET  
POUR POUVOIR DONNER LIEU A UN EXERCICE DU DROIT INDIVIDUEL D'ACCES ET D'EMBOURGON, DANS LES CONDITIONS PREVUES PAR LA  
DÉLIBÉRATION N° 00 DU 18/05 DE LA COMMISSION INFORMATIQUE ET LIBERTÉ. S'ADRESSER À ACT UP.

**AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT :**

J'AUTORISE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DE MON COMPTE À PRÉLEVER SUR CE COMPTE EN QUANTITÉ LE PERMET, TOUS LES PRÉLÈVEMENTS  
OPÉRÉS PAR LE CRÉANCIER CI-DESSOUS EN CAS DE LITIGE SUR UN PRÉLÈVEMENT JE POURRAI EN AVEZ SUSPENDRE L'ÉXÉCUTION PAR  
SIMPLE DEMANDE À L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DE MON COMPTE. JE RÉSERVE LE DROIT DE DIFFÉRENDS DÉFINITIVEMENT AVEC LE CRÉANCIER.

N° NATIONAL D'ÉMETTEUR

421 849

NOM, PRÉNOMS ET ADRESSE DU DÉBITEUR :

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER :

ACT UP-PARIS  
BP 287  
75526 PARIS CEDEX 11

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

CODE ÉTABLISSEMENT

CODE GUECHET

N° DE COMPTE

CLEF

DATE

Signature :

AUTORISATION DE LA POSTE :

PA / B / 07 / 96

PRÉRE DE RENVoyer CET IMPRIME À ACT UP, EN Y JOINANT  
SVP, UN RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE (RIB), POSTAL (RPP) OU DE  
QUÉSE D'ÉPARONE (RUB).

# 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.

# 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, 7 numéros par an, 18 €).

## ► 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.

## ► 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 & Recherche d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) **8€ pour 6 numéros.**

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

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,50 €). Des RéPI sont aussi 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, 2 €.

## ► information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer. **La deuxième est un glossaire** ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

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

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

## ► internet

<http://www.actupparis.org>

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

### 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**

Maryvonne Molina  
Anne Bauduin  
Gérald Sanchez  
Hugues Fisher  
Didier Lestrade  
Médéric Pouyé  
Nicolas Auzeil  
Jean Cazentre  
Mikaël Quillou

**Iconographie**  
Claire Vannier

**Imprimerie**  
Autographe/Paris

## réunion publique d'information

► la 42<sup>ème</sup> RéPI  
d'Act Up-Paris  
aura pour thème :

**Combattre les lipodystrophies**  
Elle se déroulera le mercredi 9 avril  
de 19H00 à 22H00  
au Centre Wallonie Bruxelles.