

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

**Directeur  
de la publication**  
Jérôme Martin

**Rédactrice  
en chef**

Claire Vannier  
publications@actuparis.org

**Design et Maquette**  
Bleu Cobalt  
Sylvère Beltrando

**Ont participé  
à ce numéro**

Nicolas Auzell  
Jacky Dubouclez  
Hugues Fisher  
Catherine Kapusta  
Jérôme Martin  
Maryvonne Molina  
Stéphane Pasquay  
Fabrice Pilorgé  
Mikaël Quilliou  
Gérald Sanchez  
Claire Vannier

**Icono**  
Catherine Kapusta

**Imprimerie**  
Autographe / Paris

**Tirage**  
14.000 exemplaires

## [édito]

Protocoles est le journal d'information thérapeutique en direction des malades, mais c'est aussi l'expression des espoirs et de la colère de nombreux malades qui s'efforcent, chaque jour, d'assimiler les avancées thérapeutiques obtenues grâce à la recherche médicale pour mieux informer et aider. Information= Pouvoir.

Nous avons besoin de la recherche, d'une recherche indépendante des pouvoirs publics et des intérêts privés, novatrice et pérenne. Il n'est pas possible, en France, d'imaginer se passer de la recherche publique. C'est pourquoi, nous nous sentons totalement solidaires de la démarche des chercheurs en colère, face à un gouvernement méprisant et nuisible.

Le VIH a été, et reste, une maladie exemplaire, en ce sens qu'elle a permis à celles et ceux qui en étaient et à ceux qui en sont atteints (très souvent des êtres jeunes) de dépasser leur état de malade et d'aller plus loin, en s'informant sur les progrès thérapeutiques. Ainsi ils ont approché les clinicienNEs et les chercheurSEs pour comprendre et transmettre l'information, mais aussi pour leur rappeler leurs besoins de malades et la nécessité pour la recherche d'y répondre.

C'est ainsi que depuis la création de l'Agence nationale de recherche sur le sida, nous avons, nous les associations de malades, suivi au plus près tous les progrès thérapeutiques engendrés par une recherche fondamentale et clinique menée par l'ANRS. Sans l'aide de l'Agence, direction, personnel, investigateurs, chefs de laboratoires et de services hospitaliers, nous ne pourrions pas aujourd'hui participer comme nous avons pu le faire depuis des années à l'élaboration des projets et protocoles thérapeutiques qu'elle met en œuvre. En juillet 2003, Michel Kazatchkine nous a informés de coupes budgétaires imposées à l'ANRS, et de la nécessité de supprimer un des deux appels d'offres annuels sur le VIH. En 2004, alors que les compétences

de l'Agence viennent de s'étendre au domaine des hépatites, la dotation du Ministère de la recherche ne suit pas. Du coup, des choix sont devenus inévitables. De leur côté, les malades et leurs représentantEs, ne baisseront pas les bras. Nos actions et nos discours seront toujours orientés vers une remise en question des mesures budgétaires et des orientations qui portent préjudice à la recherche française qui doit rester aussi vivante et aussi compétitive que par le passé. Elle doit être aussi, répétons-le, totalement indépendante.

## [sommaire]

- 2 repères, vigilance, phases**
- 3** essai **gecem**
- 4** essai **patchwork 2**
- 5** essai **swan**
- 6** et toujours **paropeg, primstop**
- 8** grand **tableau**
- 9** dossier **retour de Marseille**
- 13** dossier **retour de San Francisco**
- 21** dossier **recherche en danger**
- 25** news **brèves**
- 26** article **hausse du prix du Norvir®**
- 28** article **l'interleukine-2**
- 30** **glossaire**
- 32** **les médias d'act up-paris**

## [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 consacré (pages 3 à 9), 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	GECEM	PATCHWORK2	SWAN		
<b>NAÏFVES</b>	NON	NON	NON		
<b>PRÉ-TRAITÉS</b>	OUI	OUI	OUI		
<b>CHARGEVIRALE</b>	INDIFFÉRENT	INDIFFÉRENT	<50		
<b>NOMBREDECD4</b>	INDIFFÉRENT	≥200	>50		
<b>INFECTIONS OPPORTUNISTES</b>	NON	NON	NON		
<b>BÉNÉFICEDIRECT</b>	OUI	OUI	OUI		

# repères

## ► essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur RICE 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 investigateur RICEs des essais à fournir aux patientEs une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé que la personne 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'unE autre médecin, de votre entourage ou d'une association.

## ► adhésion au traitement

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

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

## ► bilans

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

## ► résultats complets

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

# vigilance

## ► au préalable

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

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

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

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

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

## ► frais, organisation

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

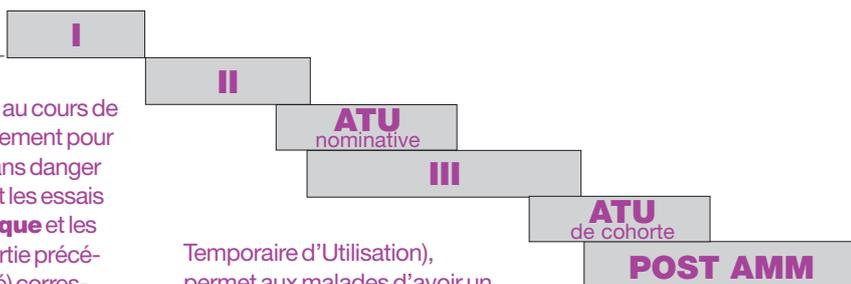
- **remboursements de frais de transport** (défraiement).

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

# 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 unE clinicienE pour unE patientE. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patientEs qui répondent aux critères d'un protocole.

# gecem

## [anrs ep 30]

**Fonction cardiaque et capacités oxydatives périphériques évaluées en situation dynamique chez les personnes vivant avec le VIH sous thérapie hautement active : détection des anomalies par des méthodes non invasives**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

**A des hommes**, séropositifs ou séronégatifs, âgés de 30 à 45 ans, sous traitement antirétroviral ne présentant pas d'obésité, ni d'anomalie cardiaque connue. Ces personnes doivent être en mesure d'effectuer un test d'effort.

### ► commentaire

De nombreuses études montrent l'augmentation du nombre des infarctus du myocarde chez les personnes vivant avec le VIH et traitées depuis longtemps. La toxicité des antirétroviraux, responsable de certains troubles du métabolisme, et en particulier de l'augmentation des graisses dans le sang et des lipodystrophies, **place prématurément les personnes sous traitement dans une situation de risque d'atteinte cardiaque accru**. De plus, les analogues nucléosidiques sont connus pour être responsables d'une toxicité mitochondriale, particulièrement sensible au niveau musculaire où elles altèrent la production d'énergie de nos cellules. **La question du dépistage doit donc se poser** comme la quantification des atteintes possibles d'un des muscles les plus essentiels de notre corps : le cœur. La particularité de cette étude est d'expérimenter une méthode non-invasive pour détecter les anomalies cardiaques éventuelles chez les personnes vivant avec le VIH. Il s'agit donc de mesurer les risques mais aussi d'évaluer une méthode de dépistage précoce des risques cardio-vasculaires associés à la prise d'antirétroviraux.

**Pourquoi dans ce cas, les femmes ont-elles été exclues ?** Une fois de plus, un essai, pouvant apporter des informations nécessaires quant à leur suivi et leurs spécificités, leur est interdit, et ce pour des raisons financières. Pourtant, on sait maintenant que les femmes sous traitement antirétroviral perdent cette protection naturelle que les femmes séronégatives gardent jusqu'à la ménopause (lire Protocoles Hors Série Prise en charge extra-VIH). Les risques d'infarctus sont d'autant plus importants chez elles. **Quitte à faire un choix lié au budget de l'essai, ne fallait-il pas mieux inclure des femmes plutôt que des participants séronégatifs pour qui les maladies cardio-vasculaires sont bien documentées ?**

Enfin, la participation à cette étude permet de bénéficier d'un bilan cardiologique et d'un bilan complet de sa condition physique générale par des spécialistes, en

présence d'un cardiologue. Il est à espérer que ce type d'études nous fournisse rapidement un moyen d'évaluer et de prévenir les risques cardio-vasculaires, mais surtout de **voir s'instaurer un dépistage précoce, en pratique courante et systématique**, afin de détecter pendant qu'il en est temps les altérations que les traitements peuvent causer.

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

L'objectif de cette étude est d'évaluer les répercussions du VIH et de ses traitements sur le cœur et le fonctionnement musculaire grâce à des examens cardiologiques et un test d'effort. Les résultats obtenus par les personnes séropositives seront comparés aux résultats d'un groupe de personnes non infectées.

### ► comment se déroule l'essai ?

**Les participants seront répartis en deux groupes, en fonction de leur statut sérologique.**

Après un examen médical et un entretien avec l'unE des investigateurRICES, chaque participant se prêtera à quatre examens :

- **une analyse de sang**, ainsi que le recueil d'informations permettra de constituer une base de données, répertoriant en particulier les facteurs de risques cardio-vasculaires de chacun (le sexe masculin, l'âge, le taux de cholestérol, le tabagisme, la tension, le diabète) ;
- **une échographie et un électrocardiogramme** au repos ;
- **un examen destiné à évaluer l'état d'oxygénation musculaire** ; il sera réalisé sur le muscle de la cuisse de manière non invasive grâce à une mesure infrarouge par sonde externe ;
- **un test d'effort constitué d'un exercice de pédalage** sur bicyclette ergonomique, pendant lequel sera réalisé un électrocardiogramme et seront mesurés divers paramètres : composition des gaz expirés, débit cardiaque, oxygénation musculaire. Ces informations sont destinées à mesurer l'adaptation cardiaque et musculaire à l'effort.

### ► où se déroule l'essai ?

Cette étude est organisée dans **deux hôpitaux, l'un à Nîmes et l'autre à Paris**. Les inclusions ont débuté et se poursuivent rapidement, notamment à Nîmes. Le centre de **Paris recherche encore des participants, surtout séronégatifs**.

## qui contacter ?

► **coordinateur clinique de l'essai**  
**Pr Patrick Messner-Pellenc,**  
**Hôpital Carémeau - 30029 Nîmes**

**04 66 68 31 15**

**Pr Franck Boccara,**  
**Hôpital Saint Antoine 75012 Paris**

**01 49 28 24 92**

**01 49 29 44 82**

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

# patchwork 2

## [chu de nantes]

**Etude multicentrique des tests cutanés médicamenteux dans l'exploration des toxidermies aux antirétroviraux chez les séropositifs.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A **150 personnes**, hommes ou femmes vivant avec le VIH et âgés de plus de 18 ans.

### ► commentaire

Cette étude sur les toxidermies (effets indésirables cutanés des médicaments) est innovante car elle s'intéresse à des personnes vivant avec le VIH, sous traitement antirétroviral. Patchwork 1 a déjà montré des résultats intéressants mais, l'absence de bras témoin en a réduit les possibilités d'interprétation. L'objectif de Patchwork 2 est de valider une méthodologie étudiant des effets indésirables à l'aide des tests cutanés. Cette méthode indolore ne nécessite aucun acte invasif de la peau et ne fait pas appel à des prélèvements avec grattage.

**Les bénéfices collectifs (si le test est validé) sont de pouvoir mettre en évidence une allergie à telle ou telle molécule, ce qui permettrait d'anticiper les réactions cutanées à certains traitements.**

(rash cutané, plaque allergique, etc.). Seul un des deux groupes bénéficiera du résultat escompté. L'autre intérêt de cette étude est de chercher les facteurs ou prédispositions génétiques à ces effets indésirables cutanés des antirétroviraux. Aucune étude en Europe n'est en cours sur ce thème. Une critique cependant sur l'aspect contraignant en termes de temps et d'hygiène : ces deux points auraient suffi à eux-seuls pour envisager une rémunération des participants.

La RéPI que nous avons récemment consacrée à la dermatologie montre le manque de connaissances en la matière. **Des études comme celle-là devraient permettre d'éclaircir les relations entre les molécules et leurs effets secondaires cutanés.**

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

**Objectif principal :** établir la valeur diagnostique des tests cutanés aux réactions médicamenteuses des antirétroviraux chez des personnes vivant avec le VIH.

**Objectifs secondaires :** départager les effets immédiats des médicaments provoquant un problème cutané, de l'évolution naturelle d'une complication du VIH, (comme une mycose apparaissant avec la chute de l'immunité) ; établir l'existence d'un rapport entre la réponse aux tests et le statut immunitaire (évalué en CD4) et virologique (évalué par la charge virale) des participants au moment des tests ; vérifier l'existence de facteurs génétiques prédisposants.

## qui contacter ?

► **investigateur principal**  
D<sup>r</sup> **Brigitte Milpied-Homsy,**  
Hôpital Hôtel-Dieu 44093 Nantes

**02 40 08 31 41**

**01 49 29 44 82**

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

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

Le recrutement des malades des 2 groupes de l'essai se fait en fonction des critères d'inclusions suivants :

**Groupe I :** 50 personnes présentant des antécédents d'éruptions cutanées imputées, selon le clinicien, au traitement antirétroviral prescrit, et datant de plus de 6 semaines et de moins de 2 ans.

**Groupe II :** 100 personnes traitées depuis au moins 6 mois par antirétroviraux et n'ayant présenté aucun signe d'effet secondaire cutané lié aux médicaments. Ce traitement peut avoir été interrompu ou être en cours. Un minimum de 10 personnes témoins par molécule antirétrovirale est espéré. Le taux de CD4 des personnes de ce groupe doit être supérieur ou égal à 200/mm<sup>3</sup> à l'inclusion. Les participants doivent impérativement utiliser un traitement antirétroviral disponible sur le marché.

**Ne pourront participer à l'étude :** les femmes enceintes, ou qui allaitent ; les personnes ayant eu une éruption cutanée datant de moins de 6 mois ou de plus de 2 ans, celles atteintes de manifestations cutanées évolutives ou d'infections opportunistes en phase aiguë ; les personnes traitées durant le mois précédent par chimiothérapie, par corticothérapie générale, par immunothérapie ou avoir reçu un vaccin anti-VIH.

### ► comment se déroule l'essai ?

**L'étude cherche à évaluer la concordance des résultats avec la responsabilité clinique**, tout en vérifiant la négativité des tests chez des participants témoins exposés aux antirétroviraux, mais n'ayant pas de toxidermie.

Tous les participants se verront prélever un tube de sang de 20 ml afin de rechercher un éventuel facteur génétique prédisposant aux allergies cutanées médicamenteuses au cours de l'infection à VIH. Les prélèvements serviront également à la mise en place d'un DNAtèque, dont l'exploitation sera uniquement réservée à cette étude.

**Groupe I :** les patch tests sont réalisés 6 semaines après la disparition de la toxidermie.

**Groupe II :** les patch tests seront établis sans délai préalable.

Pour les deux groupes, il s'agit d'appliquer sur votre dos de petites quantités du médicament testé (antirétroviral dilué à 30%) soit dans de la vaseline, soit dans de l'eau, sous un pansement adhésif. Pour chaque médicament composant votre traitement, vous serez appliqués deux tests. Ces tests sont couramment employés par des dermatologues dans les laboratoires pour déterminer des allergies cutanées.

**1<sup>er</sup> jour :** pose des patch tests sur votre dos. Vous devrez rester 3 heures sous surveillance à l'hôpital. Vous devrez les garder 72 heures sans les mouiller.

**3<sup>ème</sup> jour :** 30 minutes après avoir retiré les patches, une première lecture sera réalisée. L'endroit des tests sera ensuite délimité avec un crayon à peau afin de faciliter la troisième étape.

**5<sup>ème</sup> jour :** une seconde lecture avec possibilité de photographier les tests positifs est effectuée.

La durée d'inclusion est de 6 mois, la durée totale de l'essai est de 8 mois. Les inclusions ont déjà débuté pour les deux bras de cet essai. Il se déroule dans 8 villes en France.

# swan

## [bms]

**Etude de phase IIIb, en ouvert, randomisée, multicentrique, évaluant l'effet d'une substitution de l'atazanavir chez des séropositifs/Es ayant une charge virale contrôlée, mais souhaitant une simplification de traitement.**

### ► à qui s'adresse cet essai ?

A 372 personnes dans le monde, dont **75 en France**, toutes atteintes par le VIH, sous antirétroviraux contenant un inhibiteur de protéase et qui souhaitent, le remplacer par de l'atazanavir simplifier leur traitement.

### ► commentaire

L'atazanavir est un nouvel inhibiteur de protéase qui vient juste d'obtenir son AMM en France. A part des cas de jaunisse (5 à 10 %) et des cas d'acidoses lactiques sévères, **les effets indésirables de l'atazanavir (Reyataz®) semblent équivalents aux autres molécules de cette classe de médicaments.** Prescrit en prise unique quotidienne, l'atazanavir associé au ritonavir, s'est révélé être d'une efficacité comparable à celle du Kalétra® (lopinavir/ritonavir). Il semble que la prise d'atazanavir soit associée à une augmentation plus faible de cholestérol, triglycérides ou autres graisses dans le sang que celle observée avec les autres inhibiteurs de protéase. Cependant, BMS propose un essai visant à **une simplification de la prise de traitement qui n'en est pas vraiment une.** La proposition de changer l'inhibiteur de protéase en 2 prises par jour par l'atazanavir en une seule ne s'accompagne pas d'une simplification du reste du traitement. De plus, les participantEs à cet essai ne sont pas en situation d'échec et ne nécessitent donc pas vraiment un changement de traitement, il s'agit donc d'un «souhait» d'allègement relatif : ce remplacement de l'inhibiteur de protéase par atazanavir ne réduira pas pour autant le nombre de prises des analogues nucléosidiques. **Où est la simplification ?**

Jusqu'à présent, aucune étude solide ne montre de lien entre la réduction du nombre de prises et une meilleure observance. BMS ne s'y est pas trompé, puisqu'au cours de l'essai une attention particulière est portée à l'effet de la simplification de traitement sur l'adhérence. Mais surtout, pour cet essai, BMS recrute uniquement des personnes n'ayant changé au maximum qu'une fois de traitement et sans échec virologique aux inhibiteurs de protéase. **Par conséquent, s'il existe un lien entre observance et échec virologique, le profil de ces participantEs ne semble pas le mieux adapté.**

Enfin, rentrer dans cet essai avec un taux de CD4 proche de 50/mm<sup>3</sup> nous semble délicat, même si la charge virale est contrôlée. Il s'agit de changer un inhibiteur de protéase qui fonctionne, par une inconnue. Dans cette situation, est-ce vraiment le moment de faire un switch ? **Nous déconseillons donc à toute personne ayant moins de 100 CD4 de rentrer dans cet essai.**

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

Démontrer que la substitution d'un inhibiteur de protéase en 2 prises par de l'atazanavir en 1 seule n'accroît pas le risque d'élévation de la charge virale sur une période de 48 semaines.

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

**Il faut être** sous traitement antirétroviral comprenant deux analogues nucléosidiques et un inhibiteur de protéase, boosté ou non, traitement inchangé depuis au moins 3 mois ; ne pas avoir connu d'échec virologique aux inhibiteurs de protéase ; avoir une charge virale inférieure ou égale à 50 copies/ml (et jusqu'à 400 copies/ml avec l'accord de BMS), confirmée à deux reprises durant les 3 derniers mois. Le taux de CD4 doit être supérieur à 50/mm<sup>3</sup>. Les femmes enceintes ; les femmes sans méthode contraceptive ; les personnes atteintes d'une infection opportuniste liée au VIH, d'un diabète sucré non contenu, d'une hépatite aiguë, ou d'une anomalie cardiaque significative ; les personnes consommant de l'alcool ou toutes substances susceptibles de diminuer l'observance au traitement, d'augmenter le risque de survenue de pancréatite ou d'hépatite médicamenteuse, **ne peuvent pas participer à cet essai.**

### ► quels sont les traitements proposés ?

**Groupe I :** 2 gélules d'atazanavir à 200 mg une fois par jour associées aux analogues nucléosidiques habituels (ou en cas de prise de ténofovir 2 gélules de 150 mg d'atazanavir une fois par jour associées à une gélule 100 mg de ritonavir).

**Groupe II (témoin) :** traitement habituel, soit un ou plusieurs inhibiteur de protéase associés aux 2 analogues nucléosidiques.

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

**L'évaluation de l'essai se fera par la comparaison des deux groupes :** élévation de la charge virale au-delà de 50 copies/ml avant et à 48 semaines ; évolution du taux de CD4, des taux de lipides (cholestérol, triglycérides) et de glucose ; fréquence et sévérité des effets secondaires ainsi que la toxicité observée par la personne traitée ; l'adhérence des personnes aux traitements.

### ► comment se déroule l'essai ?

Il s'agit d'une étude en ouvert et randomisée, ce qui signifie que **vous et votre médecin connaîtrez le traitement qui vous sera attribué par tirage au sort.**

L'étude doit durer 48 semaines. A l'issue de la visite d'inclusion, si vous êtes admisE, votre médecin vous prescrira le traitement correspondant au résultat du tirage au sort : atazanavir associé aux analogues nucléosidiques habituels (groupe I) ou poursuite du traitement actuel (groupe II). Vous devrez vous rendre aux consultations 4 semaines plus tard (S4), à S12, S24, S36 et à S48. A chaque visite, il sera effectué un examen clinique, ainsi que des analyses de sang.

### qui contacter ?

► coordinateur clinique de l'essai  
 PR Dominique Salm-Céron,  
 Hôpital Cochin - 75014 Paris

**01 58 41 21 34**

**01 49 29 44 82**

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

# 6

## paropeg anrs hc 18

### ► prise en charge des effets psychiatriques

Dans le cadre de la recherche sur les hépatites, l'ANRS va lancer un essai destiné aux personnes mono-infectées par le virus de l'hépatite C, **qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un antidépresseur, la paroxétine (Déroxat®) dans la prévention de la dépression chez les personnes traitées par peg-interféron alfa et ribavirine.**

Cette étude s'adresse à des personnes porteuses d'une hépatite C chronique nécessitant un traitement, jamais traitées ou en rechute dans la maladie. Une consommation très modérée d'alcool n'est pas incompatible.

Il s'agit d'un essai thérapeutique de phase III randomisé, en double aveugle (ni le ou la clinicienNE, ni le ou la participantE ne savent si le traitement comprend de la paroxétine ou un placebo) et multicentrique, avec bénéfice individuel direct.

**Cet essai s'intéresse aux effets secondaires psychiatriques liés à l'interféron.** Ils peuvent être graves : ils vont d'une irritabilité ou d'une instabilité de l'humeur à un syndrome dépressif sévère (un tiers des personnes).

Il s'agit aussi d'évaluer la qualité de vie des malades et notamment l'évolution de la fatigue, de connaître le pourcentage d'arrêts prématurés du traitement, ou la diminution de dose du Peg-interféron et de ribavirine. Le taux de réussite au traitement en présence de la paroxétine sera bien sûr aussi déterminé.

**Deux types de questionnaires seront utilisés**, l'un en entretien d'environ 20 minutes avec le clinicien qui pose des questions, l'autre à remplir seulE, chez soi, et à envoyer à l'aide d'une enveloppe affranchie au centre de gestion qui avertira immédiatement le responsable de l'essai en cas d'urgence.

**Seront par ailleurs observés le nombre et la nature des événements indésirables dus à la paroxétine elle-même.** Ils peuvent survenir pendant les premières semaines et diminuent par la suite. Ce sont surtout des nausées, de la somnolence, une augmentation des enzymes hépatiques, une perte de sodium et de rares éruptions cutanées.

### ► trop d'exclusions

Les exclusions sont assez nombreuses : ne seront pas incluses des personnes ayant une dépression caractérisée ou prenant un traitement antidépresseur. Pour les usagerEs de drogues, un traitement par Subutex® est autorisé, mais pas par méthadone. De même, une co-infection par le VIH est une contre-indication. **On peut regretter qu'il n'y ait pas d'évaluation scientifique de la paroxétine**

**auprès des personnes vivant avec le VIH, car ce sont elles qui répondent le moins bien au traitement contre l'hépatite C.**

La paroxétine n'ayant pas d'interaction connue avec les traitements contre le VIH, on se demande pourquoi cet essai n'a rien prévu pour les co-infectés VIH/ hépatites.

**La seule précaution concerne le ritonavir (Norvir®), qui est très souvent prescrit comme booster des inhibiteurs de protéase** (voir tableau ci-après). Une contre-indication avec l'ensemble des antidépresseurs, des neuroleptiques, ou des anxiolytiques ne doit pas être exclue. Dans cette optique, pourquoi n'a-t-on pas prévu une petite étude incluant des personnes co-infectés avec un suivi pharmacologique spécial et attentif ?

### ► pourquoi utiliser des antidépresseurs ?

La bithérapie utilisée pour le traitement de l'hépatite chronique C (interféron et ribavirine) représente un énorme progrès, qui ne doit pas en faire oublier les effets indésirables lourds, comme la fatigue, la perte d'appétit, l'irritabilité, les troubles du sommeil et de la concentration chez près de **30 % des personnes**. Tout ceci peut conduire à une dépression très sévère. Des études antérieures ont montré que la paroxétine diminue le nombre de dépressions majeures et, en conséquence, diminue le pourcentage d'arrêts de traitement d'interféron. Il semble donc possible, avec un traitement antidépresseur, d'améliorer la qualité de vie des personnes et peut-être aussi l'adhérence au traitement antiviral. **Ce type d'essai, prenant en compte le quotidien des malades, est donc essentiel.**

L'évaluation des effets indésirables de la paroxétine est également judicieuse : la prise d'un antidépresseur n'est pas anodine. Si d'un côté, on attend des bénéfices de l'ajout de l'antidépresseur dans le traitement, il ne faut pas perdre de vue que la paroxétine est surtout une molécule de plus à prendre pour contrer les lourds effets du traitement contre l'hépatite C, et qu'elle peut elle-même susciter des effets indésirables.

### ► ce que nous souhaitons

L'introduction des antidépresseurs dans le traitement contre l'hépatite C nous amène à plusieurs réflexions. Dans le cadre des essais hépatites, nous souhaitons que :

**- les personnes co-infectées ne soient pas systématiquement exclues** des essais liés à la qualité de vie et à la tolérance/observance des traitements de l'hépatite C lorsqu'il n'y a pas de contre-indication formelle. Les problèmes d'adhérence sont trop sévères chez les personnes co-infectés

VIH/hépatites pour qu'il soit possible de faire l'impasse ;

**- d'autres molécules que la paroxétine soient étudiées** dans la prise en charge chimique des troubles de l'humeur et de la dépression, à des fins de comparaison ;

**- des prises en charge non médicamenteuses des effets indésirables des traitements soient approfondies** : sans doute ne suffit-il pas de prescrire un traitement chimique qui agit sur le psychisme pour régler, comme par enchantement, tous les problèmes des malades. Dans le cadre de la gestion des effets psychologiques indésirables du traitement contre l'hépatite C, il faut aussi faire une place au soutien, à l'écoute et au dialogue avec les malades (auto-support, intervention d'un psy, etc.). Dans les services d'hépatologie, trop peu d'efforts sont réalisés en ce sens. Cependant, l'initiative de l'investigateur de ce protocole est à souligner.

**► qui contacter ?**

Le professeur Jean Pierre Bronowicki du CHU de Nancy - 54500 Vandœuvre est joignable au 03 83 15 33 64 ou par Fax au 03 83 15 36 33.

Antidépresseurs	Contre indications	A surveiller
Déroxat	Norvir®	
Effexor		
Floxyfral	Norvir®	
Laroxyl		
Pertofran		Norvir®
Prozac		Norvir®
Séropram		Norvir®
Tofranil		Norvir®
Zoloft		Norvir®
Elavil		
Anxiolytiques	Contre indications	A surveiller
Halcion	Norvir®	
Lysanxia		
Noctran	Norvir®	
Novazam	Norvir®	
Nuctalon	Norvir®	
Stilnox	Norvir®	
Tranxène	Norvir®	
Valium	Norvir®	
Rivotril	Norvir®	Crixivan®, Norvir®, Viracept®
Xanax		Crixivan®, Norvir®, Viracept®
Haldol		
Melleril		
Vésadol		

# et toujours

**► primstop ans 100**

Cet essai publié dans Protocoles n°14, **évalue un traitement antirétroviral puissant avec interruptions séquentielles programmées (IPS) de traitement chez des personnes présentant une primo-infection symptomatique à VIH.**

Débuté en mai 2000, il a inclu 29 participantEs 26 ont été suiviEs jusqu'à la fin de l'essai. La durée était de 108 semaines. Les résultats viennent d'être publiés, en février 2004, à la Conférence américaine sur l'infection à VIH de San Francisco, lire page 13. Rappelons que le but de cet essai était de savoir si une «stratégie de traitement comprenant des périodes d'interruption programmée chez des personnes en phase de primo-infection symptomatique, dont on attendait une stimulation des défenses immunitaires propres de l'organisme contre le VIH» pouvait permettre un contrôle de la réplication du virus par le système immunitaire seul, après l'arrêt d'un traitement puissant (Zérit® + Videx® + Viracept®) associé à de l'hydroxyurée. Ce traitement était administré pendant 18 mois et comportait donc des interruptions séquentielles programmées.

**Résultats** : l'hydroxyurée a entraîné des effets intolérables graves chez certainEs participantEs.

Seulement un tiers des participantEs, soit 10 personnes, ont pu poursuivre ce traitement pendant toute la période prévue. Aucune d'entre elles n'a pour autant obtenu une meilleure réponse virologique.

Parmi les participantEs gardant une charge virale inférieure à 1000 copies/ml, 6 mois après l'arrêt du traitement, les résultats des femmes sont meilleurs que ceux des hommes, c'est-à-dire que leur charge virale reste basse plus longtemps. Les autres critères étudiés : âge, CD4, qualité de la réponse immunologique, n'ont pas été associés au succès virologique, avec ou sans hydroxyurée. Des mutations de résistance au Viracept® sont apparues dans 11,5 % des cas.

**Conclusion** : l'intérêt d'une stratégie thérapeutique comportant de l'hydroxyurée et des interruptions séquentielles programmées chez des personnes présentant une primo-infection symptomatique et traitées précocément n'a pas été confirmé. Un contrôle parfait de la charge virale, c'est-à-dire l'indélectabilité, 6 mois après l'arrêt du traitement, n'était toujours pas obtenu. De plus des virus résistants ont été sélectionnés chez 3 des 26 participantEs qui ont été suiviEs jusqu'à la fin de l'essai.

Traitement/dosage	Effets secondaires	Associations contre-indiquées et déconseillées	Recommandations
<b>Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse</b>			
<b>Epivir®</b> (3TC, lamivudine) Glaxo Smith Kline 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) en solution pour usage pédiatrique	maux de tête, fatigue.	zalcitabine.	pas de surveillance particulière.
<b>Hivid®</b> (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 0,75 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	rashes, aphtes, neuropathie, maux d'estomac, nausées, pancréatites.	lamivudine, didanosine, stavudine.	surveiller les risques de neuropathie et de pancréatite.
<b>Rétrovir®</b> (AZT/zidovudine) Glaxo Smith Kline 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, stavudine, zalcitabine.	prendre à jeun et à distance des autres médicaments, éviter l'alcool qui augmente le risque de pancréatite.
<b>Zerit®</b> (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 60 à 80 mg /jour en solution pour usage pédiatrique	neuropathie, pancréatite, troubles métaboliques (dai-bète, lipoatrophie, et.).	didanosine, zidovudine, doxorubicine, zalcitabine.	surveiller les risques de neuropathie et pancréatite. Il peut être impliqué dans l'apparition de lipoatrophies (perte de graisse sous-cutanée).
<b>Ziagen®</b> (abacavir) Glaxo Smith Kline 600 mg/jour approuvé pour usage pédiatrique	fatigue, douleurs abdominales, hypersensibilité, 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>*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, terfé-nadine, carbamazépine, phénytoïne, phéno-barbital.	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 (0-3 ans)	troubles système nerveux central : ébriété, vertiges, cauchemars. Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizole, cisapride, midazolam, terfé-nadine, triazolam, ethinyl-oestradiol, ritonavir.	à prendre au coucher. Si les effets secondaires sur le système nerveux se prolongent, parlez-en à votre médecin.
<b>Viramune®</b> (névirapine) Boehringer Ingelheim 200 mg /jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	Fièvres, éruption cutanée sévère (rash).	saquinavir, kétoconazole, ethinyl-oestradiol, rifampicine.	vous ne devez pas prendre Viramune en cas d'insuffisance hépatique sévère.
<b>Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse</b>			
<b>Viréad®</b> (ténofovir) Laboratoires Gilead 300 mg/jour non étudié pour usage pédiatrique	troubles digestifs, nausées, diarrhées, flatulences, vomissements, diminution du phosphate sanguin d'où problèmes rénaux et osseux	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir	à prendre au moment du repas, est contre indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir, et si insuffisance rénale
<b>Inhibiteur de protéase</b>			
<b>Agénérase®</b> (amprénavir) Glaxo Smith Kline 1200 mg deux fois par jour non recommandé pour enfants de <4 ans	Eruptions cutanées, troubles gastro-intestinaux, paralysie autour de la bouche.	terfé-nadine, astémizole, cisapride, pimo-zide, triazolam, diazépam, flura-zépam, midazolam, dérivés de l'ergot de seigle, rifampicine, millepertuis.	à prendre avec précaution pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.
<b>Crixivan®</b> (indinavir) Merck Sharpe & Dohme-Chibret 800 mg trois fois/jour à l'étude pour usage pédiatrique (-4ans)	calculs rénaux, sécheresse cutanée, alopecie (perte de cheveux).	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfé-nadine, ethinyl oestradiol.	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>Fortovase®</b> (saquinavir nouvelle formule) 3,600 mg/jour <b>Invirase®</b> (saquinavir) 1,800 mg/jour Laboratoires Roche non étudié pour usage pédiatrique	Peu. La mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfé-nadine.	à prendre dans les 2 heures qui suivent le repas. L'association Invirase + Norvir en baby dose est recommandée pour améliorer ses concentrations plasmatiques.
<b>Kalétra®</b> (ABT 378/lopinavir+ritonavir) Laboratoires Abbott 400 mg/100 mg deux fois/jour non recommandé pour enfants de <2 ans	diarrhées, hypertriglycéridémies, pancréatites.	astémizole, terfé-nadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimo-zide, amiodarone, alcaloïdes de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, metronidazole.	contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.
<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, terfé-nadine, pimo-zide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	à prendre pendant le repas.
<b>Viracept®</b> (nelfinavir) Laboratoires Roche 750 mg trois fois/jour approuvé pour usage pédiatrique	diarrhées.	rifampicine, astémizole, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, terfé-nadine.	surveiller les diarrhées.

\* médicament sans AMM à ce jour.



# Marseille vih et foie

# hépatite C et alcool mauvais mélange

**Les rencontres 2003 de l'hôpital Sainte Marguerite ont eu lieu à Marseille, les 17 et 18 novembre 2003, et elles étaient intitulées «VIH & foie, Co-infection VIH et hépatites».**

En France, depuis 1998, c'est la **première conférence de deux jours intégralement consacrée à la co-infection VIH-hépatites**. Celle-ci était sponsorisée par les laboratoires Roche, venus vanter les mérites de leur nouvelle bithérapie anti-VHC prometteuse, commercialisée sous les noms de Pégasys® (peg interféron) + Copegus® (ribavirine).

## ► rappel épidémiologique

Selon l'enquête épidémiologique APPIT-InVS 2001 sur la co-infection VIH-VHC, **environ 30 % des séropositifEs VIH sont aussi co-infectéEs par le VHC**.

Les co-infections sont d'une actualité plus que brûlante dans la cité phocéenne. En effet, avec la région Ile-de-France, la région PACA (Provence-Alpes-Cote d'Azur) partage, depuis trop longtemps, le triste record de contaminations virales par injection de drogues, aussi bien pour le VIH que les hépatites B, C, et D. Il n'est alors pas surprenant de constater que le taux de co-infectéEs VIH-VHC, à Marseille comme à Paris, soit de plus de 50 % des séropositifEs au VIH.

Parmi les participantEs de l'enquête épidémiologique, 40 % au moins des co-infectéEs, étaient déjà en pré-cirrhose (F3-F4), en 2001. **Quelles peuvent être alors les conséquences en termes de mortalité pour des co-infectéEs cirrhotiques, amateurRICEs d'alcool ?**

## ► épidémiologie des cirrhoses

**En matière de cirrhoses alcooliques, il existe un léger paradoxe d'inégalité Nord-Sud en France**, comme l'a présenté Patrick Hillon, à Marseille.

En effet, si on trace une frontière allant de Besançon à Limoges, il y aurait chez les alcooliques :  
- au Nord, une consommation moyenne de 8 verres quotidiens, avec 46 % de cirrhoses,  
- au Sud, malgré une consommation plus forte, de 10 verres quotidiens, seulement 36 % de cirrhoses.

**Il faut alors rappeler les facteurs de risques inégaux selon le sexe**, puisque c'est à partir de 4 verres par jour (60 gr) que les hommes risquent de développer une cirrhose, et seulement 3 verres chez les femmes, ces dernières ayant un système métabolique plus fragile face à l'alcool. C'est à partir de 100 gr/jour (7 verres et plus) que les risques de cirrhoses, à terme, avoisinent quasiment les 100 %.

## ► buveur ou alcoolo ? usager ou junkie ?

En France, une consommation quotidienne de 4 verres d'alcool passe pour «modérée» et ne définit pas un alcoolisme. Pourtant, c'est à partir de 4 verres d'alcool que cette consommation devient potentiellement toxique pour le foie. **On peut en conclure que la plupart des «buveurEs» présentent un risque de cirrhose**. A moins de promouvoir un usage réellement occasionnel et récréatif de l'alcool, on pourrait demander à toutes les patronNEs de bar et de boîte d'avoir une carte de jus de fruit de qualité, afin de bannir le sempiternel jus d'orange «cheap et acide» qui nous fait regretter d'avoir envisagé d'espacer nos cuites hebdomadaires et qui ne fait pas forcément bon ménage avec nos diarrhées médicamenteuses.

Pour tout établissement respectable, une carte digne de ce nom devrait aujourd'hui avoir autant de boissons non-alcoolisées qu'alcoolisées, sachant que les recettes de cocktails ne manquent pas. C'est l'occasion de pratiquer sur ces boissons peu coûteuses à l'achat, des opérations de sensibilisation par des prix promotionnels «accrocheurs». En matière de drogues, les psycho-stimulants sont aussi des produits fibrosants, et donc potentiellement cirrhosants, notamment la cocaïne et les amphétamines (le speed).

## ► plaisir chez Ladurée

**La grande majorité des co-infectéEs ont été contaminéEs d'abord par le VHC, souvent à l'occasion d'une initiation à l'injection d'héroïne dans les années 70-80, de cocaïne ou de médicaments dans les années 90**. En France, la substitution aux opiacés n'est toujours pas autorisée si elle provoque du plaisir, comme les sulfates de morphine. Ce tabou réactionnaire et soit disant «thérapeutique», provoque donc en compensation, une alcoolisation importante de bon nombre d'usagerEs de Subutex® ou de méthadone, mais aussi un recours massif à la cocaïne, même injectée, comme l'ont prouvé nombre d'études récentes dans les Centres de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST). Ceci est la preuve que la notion de plaisir est à prendre en compte dans le cadre des programmes de substitution, si on ne veut pas les rendre parfois contre-productifs en matière de santé et notamment celle du foie.

À partir de méta-analyses, les délais moyens de survenue de cirrhoses ont été réévalués de manière plus précise, en fonction des diverses contaminations virales et aussi en fonction des consommations d'alcool. Les durées estimées démarrent suite à la première des contaminations ou au début de la



consommation quotidienne d'alcool, même faible :

VHC	43 ans
Alcool	35 ans
VHC + alcool	29 ans
VIH-VHC	28 ans
VIH-VHC + alcool	19 ans
VHB-VHD	17 ans

**Les facteurs d'aggravation de la survenue de cirrhose alcoolique, médicamenteuse ou virale sont l'âge, le sexe féminin, les excès de fer dans le sang (hémochromatose), le diabète et le surpoids :** indice de masse corporelle (IMC) excédentaire supérieur à 25.

Vu le peu de campagne de prévention contre l'alcoolisme en France, il n'est pas surprenant de constater qu'aujourd'hui presque la moitié des personnes coinfectedes VIH-VHC soient déjà en cirrhose. Dans la plupart des études, la majorité des malades sont aussi des buveurSEs excessifVEs. Il est alarmant de réaliser qu'aucune campagne ciblée de prévention de l'alcoolisme dépendant chez les usagerEs de drogues substituéEs, les séropositifVEs VIH et les co-infectedes n'ait été à l'initiative de l'État, voire même du Syndicat national des entreprises gays (SNEG) ! Car ces derniers, sous la pression des associations, avait accepté de se mobiliser sur la question de réduction des risques. Aujourd'hui, à part des plaquettes distribuées, rien n'a été fait.

### ► «raide def !»

Chez les personnes mortes avec le VIH, les autopsies ont révélé une augmentation alarmante des cirrhoses, même si ça n'était pas toujours la cause du décès. De 10 % en 1987, le taux de cirrhose est passé à 25 % en 1996 ; il pourrait avoir doublé aujourd'hui, sachant qu'au moins les deux tiers seraient des cirrhoses alcooliques. Aujourd'hui, aux États-Unis, la moitié des décès des séropositifVEs au VIH sont dus à des complications de cirrhoses, d'origine virale, alcoolique et/ou médicamenteuse. **En termes de mortalité, les co-infectedes VIH-VHC ont 5 fois plus de risques de décès que les personnes mono-infectedes par le VIH.** Une étude française récente a déterminé que l'indice de décès est de 0,8 ‰, pour les séropositifVEs au VHB, et de 14 ‰, pour les co-infectedes VIH-VHB, soit 17 fois plus.

### ► foie gras de chez NASH

**Il existe toutefois une nouvelle cause de cirrhose, découverte récemment et en pleine explosion aux États-Unis : il s'agit des stéato-hépatites non alcooliques (NASH en anglais).** Des amas lipidiques évolutifs (gras) se forment parmi les cellules du foie (hépatocytes), accélérant les processus de fibrose. La liste des facteurs de risques est la suivante, sachant qu'il suffit d'en cumuler 3 sur 5 pour être à risque de développer une NASH :

- une obésité abdominale ;
- une hypertension artérielle ;
- des triglycérides élevées ;
- du HDL cholestérol élevé ;
- une glycémie élevée associée à une insulino-résistance.

Selon des études de prévision épidémiologiques, les stéato-hépatites pourraient être responsables, dans les 15 années à venir, des 300 000 cirrhoses en France. Il faut rappeler que les estimations prévoient 100 000 cirrhoses en plus liées au VHC, hors traitement «efficace».

Les facteurs de risques cités plus haut sont ceux rapportés couramment dans les problèmes liés à la séropositivité au VIH, comme les lipodystrophies, les hépatites ou les diabètes. **Il s'agit donc de facteurs à surveiller étroitement chez les co-infectedes VIH-hépatites.**

### ► épidémiologie des hépatocarcinomes

Pour les malades porteurSEs chroniques d'hépatite C, on sait qu'après la cirrhose, le risque de survenue d'un cancer est de 3 à 5 % par an. En France, l'épidémie d'hépatite C est la cause de 40 % des cirrhoses, 60 % des cancers du foie et aussi 30 % des greffes.

Les greffes du foie en France ont doublé en deux ans et sont passées de 244 en 1999, à 468 en 2001. Même si de 1980 à 1995, l'incidence des cancers du foie a doublé, il faut quand même rappeler que suite à un traitement par interféron, même sans guérison, le risque de survenue d'un cancer du foie est divisé par dix (0,3 % contre 3%).

Même si, en cas de VHB, il est possible de développer un cancer du foie avant une cirrhose, la meilleure des préventions des hépatocarcinomes reste donc de traiter la survenue de cirrhose.

### ► comment saboter ses produits sans l'aide des activistes ?

**Les laboratoires comme Roche et Schering-Plough ont une politique marketing suicidaire puisqu'ils ne vantent que l'effet antiviral des traitements interféron.** Ils n'ont défini la «guérison long terme» et le succès d'un traitement d'hépatite virale chronique, qu'en fonction d'une charge virale VHC maintenue indétectable dès le troisième mois de traitement (sur six ou douze mois nécessaires selon le génotype) et jusqu'à six mois après la fin du traitement. Or les résultats préliminaires des études des traitements de VHC à base de Peg-ribavirine chez les co-infectedes font état d'environ 25 à 40% seulement de succès, tous génotypes confondus.

C'est-à-dire, selon ces laboratoires, incompetents dans leur communication vers les co-infectedes, un échec total de traitement pour les deux tiers ou les trois quarts des co-infectedes qui ont choisi courageusement d'affronter pendant six mois ou plus (s'ils tiennent !) les lourds effets intolérables de





l'interféron ? C'est pourtant faux, comme le prouve l'étude, présentée par Stanislas Pol. Ce spécialiste des co-infections, et par ailleurs fervent défenseur des stratégies anti-fibrosantes, depuis toujours, nous a rappelé que l'interféron n'a pas seulement une activité antivirale VHC, mais aussi :

- **une activité anti-tumorale** : il diminue par 10 le risque de survenue d'un cancer ;

- **une activité d'immuno-modulateur**, en stimulant une réponse immunitaire antivirale incomplète, et ce parfois définitivement, dans les cas de guérison du VHC. En effet, l'interféron a la capacité de rétablir la qualité de certaines réponses immunitaires. La baisse de 120 CD4 en moyenne, dans le premier trimestre d'un traitement à base d'interféron laisserait penser le contraire, pourtant le rapport CD4/CD8 est préservé, voire même augmenté pendant ce traitement ;

- **une activité antivirale** : de nombreux malades ont pu constater cette efficacité sur les verrues (virus EBV ou HPV) et autres virus. Plusieurs essais sont en cours, pour évaluer une éventuelle action antirétrovirale du peg-interféron à haute dose, malgré des résultats préliminaires inquiétants en termes de tolérance ;

- **aussi une activité antifibrosante**, permettant de ralentir la fibrose, voire de la guérir et même de guérir des cirrhoses. Ce nouveau concept de «régression de cirrhose» dont l'équipe de Stanislas Pol a la primeur, plutôt que d'être un cri de victoire pour les hépatologues, semble être perçu par certainEs, comme un ennemi redoutable.

### ► **guérir temporairement le foie, sans tuer le virus !**

L'étude sur la réversibilité des cirrhoses porte sur l'effet antifibrosant du peg-interféron en cas d'échec virologique, c'est-à-dire malgré une charge virale VHC toujours détectable et malgré un traitement n'ayant pas réussi à la faire baisser. **Il s'agit de vérifier si en termes de lésions du foie, une régression est possible.** Le traitement permettrait alors aux malades cirrhotiques de pouvoir attendre quelques années avant de tenter à nouveau un traitement en vue d'une guérison. En effet, même si l'interféron peut faire régresser les lésions en fin de traitement, le fait que le VHC soit toujours présent et se réplique, fait que les lésions risquent de réapparaître à plus ou moins long terme. Pourtant, cela permettrait à des malades de gagner un peu de temps pour vivre sans interféron, même si les laboratoires ne l'envisagent pas du tout comme ça !

L'étude a inclut 153 malades cirrhotiques, porteurs chroniques de VHC. Malgré des résultats de guérison du VHC encore limités chez les cirrhotiques, l'échec de traitement antiviral n'empêche pas d'obtenir, dans certains cas, une baisse significative de la fibrose, même si celle-ci reste temporaire du fait de la persistance d'une charge virale présente et active. **Des bénéfices histologiques, de guérison de fibrose, permettent donc à des malades de pouvoir patienter encore les**

### **quelques années nécessaires au développement de nouveaux traitements, autres que l'interféron.**

Les résultats de guérison de fibrose sont exprimés avec le score Métavir définissant 4 stades de fibrose de F1 à F4, ce dernier étant celui de la cirrhose. Donc, six mois après la fin du traitement, sur les 153 cirrhotiques, 15 % ont totalement guéri leurs lésions (F0), 17 % ont régressé en hépatite minime ou modérée (F1 ou F2), 17 % ont pu régresser en hépatite sévère ou pré-cirrhose, et 51 % n'ont pas eu de bénéfices histologiques (régression des lésions du foie).

### ► **restez malades et acheteurs !**

Pour la moitié des malades que les laboratoires Roche et Schering-Plough considèrent en échec de traitement, nous avons pourtant la preuve qu'**ils ont pourtant bel et bien obtenu ce que la médecine et les malades considèrent depuis longtemps comme une guérison**, même si elle est temporaire et qu'elle ne permet pas de renoncer à un suivi médical compétent et à des examens fréquents et rigoureux. Une fois de plus, nous dénonçons la bêtise assassine des services marketing des firmes pharmaceutiques, qui ont maintenant besoin que les associations de malades les forcent à reconnaître un avantage médical essentiel d'un de leurs traitements. On aura tout vu ! Les vingt ans de lutte contre le VIH ont permis de révolutionner l'inféctiologie et la pratique de la médecine, notamment en créant en 1993, la mesure de charge virale par PCR, afin de contrôler l'efficacité d'un traitement antirétroviral au long terme, en pouvant mesurer le contrôle de la répllication d'un virus chez un malade. Cet outil est à l'origine d'une stratégie de suivi individualisé et d'une prise en charge multidisciplinaire des malades vivant avec le VIH, qui depuis a été largement repris et utilisé pour un suivi plus efficace de la plupart des infections virales.

### ► **gare à la cirrhose**

Reste que des laboratoires comme Roche et Schering-Plough cherchent maintenant à transformer cet acquis comme la seule et unique référence médicale absolue en matière d'hépatite virale. Leur volonté de transformer un outil et une stratégie révolutionnaire sert comme argument de base d'une mondialisation avide : celle de la charge virale comme seul marqueur absolu d'efficacité d'un traitement, et puisqu'elle vient du sida, c'est forcément une «stratégie dernier cri»... **Selon nous, aujourd'hui, une médecine qui se limite à la guerre aux virus, implique aussi une guerre aux labos.**

Nous ne laisserons pas le libéralisme mondial, décider à notre place, des bénéfices principaux que nous constatons avec un traitement, si lourd et toxique soit-il. Ce n'est pas les 70 % d'échec qui pourront motiver les malades à se traiter, mais des avantages réels, plus fréquents et plus motivants. C'est ce qui s'appelle faire de la santé publique dans un contexte d'épidémie.



# san francisco en conférence



# Retour de la XI<sup>ème</sup> croi

**Du 8 au 11 février 2004 se tenait la XI<sup>ème</sup> CROI à San-Francisco. C'est une version inhabituelle de la conférence américaine sur les rétrovirus à laquelle nous avons assisté. Cette année, le programme ne fut pas rythmé par les repères traditionnels.**

## ► pourquoi ces changements

Des sessions sur les traitements dans les pays en développement, sur la co-infection VIH-VHC, des présentations sur les complications métaboliques des traitements et sur les résistances, des travaux sur les vaccins et les microbicides, et beaucoup de science fondamentale ont ainsi **remplacé les sessions classiques**. En cherchant bien, on finit par découvrir quelques nouvelles molécules lors d'une session fourre tout de «pharmacologie et nouveaux antirétroviraux». Voilà le paysage de la CROI 2004. Une tentative d'analyse s'impose. Un certain nombre de nouvelles molécules sont en cours d'étude et **les résultats n'étaient pas au rendez-vous**. Mais y en a-t-il tant que cela ? Les récentes annonces d'abandon de produits, tant par Roche pour le T-1249 que par Gilead pour le DAPD, réduisent de fait le nombre de produits attendus. De plus, diverses molécules à l'étude depuis pas mal de temps ne sortent pas aussi vite que prévu. On tarde à voir venir les anti-corécepteurs (molécules bloquant l'entrée dans la cellule) et **les produits testant de nouvelles pistes disparaissent aussi vite qu'on les a vu arriver**.

Les stratégies de traitement sont globalement connues et subissent **peu de variations ces derniers temps** : on est arrivé à un consensus à peu près stable sur le début d'un traitement (quand et avec quoi). On a été assez déçuEs par les tentatives de stimulation immunitaire après des interruptions de traitement : en fait, elles **risquent plutôt de provoquer des résistances dès lors qu'elles ne sont pas bien maîtrisées**. Par ailleurs, sans nouveau produit susceptible de changer la donne, on ne peut qu'attendre. Quant à la simplification des traitements, de nombreux essais de «once a day»

(traitements en une prise par jour) publiés récemment ont révélé, au détriment des participantEs à ces essais, qu'**il est dangereux de trop réduire la voilure des antirétroviraux**.

## ► généralités

En pareille situation, le meilleur réflexe des chercheurSEs est de travailler sur trois choses : premièrement, **ce qui pose problème** (les effets indésirables, les complications et les résistances) ; deuxièmement, **ce qu'on a d'autre** (les stratégies vaccinales) ; troisièmement, **ce qu'on n'a pas compris** (la recherche fondamentale).

Ce qui pose problème, ce sont les effets indésirables des médicaments, évidemment, mais aussi les complications liées à ces effets, **la façon dont apparaissent les résistances du virus** aux médicaments, ou le fait de les contrôler, voire de les faire disparaître. Autrement, il y a les vaccins. Que de soucis évités si on disposait d'un vaccin efficace ! Alors, fortEs des victoires mais aussi des échecs qui sont tout autant formateurs, les chercheurSEs recommencent de plus belle.

Dans le domaine de la recherche fondamentale, **les questions restent nombreuses** : comment le virus arrive-t-il à déjouer les pièges de l'immunité ? Qu'est-ce qui fait que certains résistent mieux que d'autres ? Pourquoi les mécanismes de l'immunité ne fonctionnent pas comme on l'attendait ? Autant de travaux d'où peuvent émerger de nouvelles pistes.

**Enfin, il y a l'actualité**. Ceux qui croyaient s'en sortir avec le VIH et qui ont manqué un épisode sont surpris de découvrir à quel point le VHC et la co-infection prennent aujourd'hui de la place chez les malades ? La CROI s'en est enfin emparé, pour le plus grand bien de cette problématique.

Autre originalité de ce crû 2004, de circonstance celle-là, la conférence a démarré par un symposium intitulé : **«développements de la réponse mondiale au sida»**. Une session dans laquelle on découvre pêle-mêle, comment les structures de suivi des antirétroviraux, encore rares, se mettent en place au Kenya, comment les industriels sud-africains s'y retrouvent économiquement lorsqu'ils se mettent à prendre soin de leurs ouvrierEs séropositifVEs, ce qu'est le nouveau programme «3x5» de l'OMS (accès aux antirétroviraux pour 3 millions d'Africains avant 2005) et ce qu'il implique : pratiquer un test de dépistage chez 100 millions de personnes, mettre en place des programmes de prévention et d'accès aux antirétroviraux et organiser l'accompagnement psycho-social. Et la communication du Ministère de la santé de Thaïlande

qui s'enorgueillit des résultats épidémiologiques encourageants qu'un travail acharné a permis d'atteindre.

### ► résistances biologiques

Avec cinq heures de sessions et beaucoup de travaux consacrés à étudier les résistances tant sur le plan clinique que fondamental, cette conférence a vraiment fait le tour de la question. Beaucoup de présentations essaient de faire le lien entre les profils de résistance des virus et la réalité clinique. Il s'en dégage **une analyse de plus en plus fine de la hiérarchie des mutations en termes de résistance conférée à tel ou tel antiviral.**

L'apparition de certaines mutations permet l'échappement du virus à certains antiviraux, mais le rendent sensibles à d'autres.

SJ Little de San Diego a étudié la réversion des virus résistants en suivant des personnes nouvellement contaminées ; il observe que les résistances transmises disparaissent progressivement, en un à deux ans, mais sans être totalement éliminées. **Le traitement de ces malades s'avère donc inévitablement plus difficile**, ils abritent des souches virales variées, parfois en très petites quantités, dont certaines sont capables d'échapper rapidement à une thérapie qui semblait pourtant utilisable. Ce résultat est confirmé par un travail d'équipes de l'INSERM qui ont réalisé des analyses plus fines que celles des tests habituels de résistance. Ils ont recherché les souches virales minoritaires résistantes chez des personnes en échec et expliquent ainsi que ces personnes aient pu échapper à un nouveau traitement, pourtant présumé actif.

### ► mères, enfants et résistances

Un des grands sujets de ces présentations a tout de même été l'utilisation **des thérapies contre la transmission mère-enfant.** En effet, l'usage de ces traitements qui ont considérablement réduit la transmission jusqu'à pratiquement l'annuler dans les pays occidentaux, pose encore beaucoup de problèmes dans les pays du Sud. Ces problèmes sont liés au fait que le traitement donné dans la prévention de la transmission mère-enfant est trop souvent le seul accès aux antirétroviraux des mères séropositives. Ils sont administrés chez des femmes au moment de l'accouchement, alors que leur charge virale est souvent élevée du fait qu'elles n'ont pas de traitement pour soigner leur séropositivité. Ces mono ou bi-thérapies ne sont pas équivalentes à un traitement hautement actif, qu'elles ne remplacent évidemment pas. **Le virus n'étant soumis qu'à un traitement insuffisamment efficace, il s'en suit l'apparition de résistances chez la mère**, transmis éventuellement aux nouveaux-nés infectés, si la stratégie préventive n'a pas fonctionné. Constatées pour la névirapine, l'antiviral le plus employé et le plus dispo-

nible dans cette technique dans les pays à faibles ressources, ces résistances causent un vrai problème épidémiologique. Elles réduisent forcément l'éventail de choix de traitement des mères comme des enfants infectés. Alors que tout le monde s'accorde aujourd'hui à dire qu'il est essentiel de traiter les mères pour leur maladie afin de ne pas augmenter le nombre des orphelins, ce problème, quelle que soit la manière dont on l'aborde, reste sans autre véritable réponse que celle d'un accès à des traitements réels pour toutes.

### ► complications

S'il est clair pour tout le monde que les antiviraux ont prolongé la vie, celle-ci est néanmoins faite de **complications de plus en plus problématiques.** La CROI 2004 a apporté son lot de constats épidémiologiques sur les apparitions de troubles du métabolisme et de leurs **conséquences cardiovasculaires.** Les résultats des traitements tentés pour contrecarrer ces effets, présentés lors de la conférence, sont déprimants. L'équipe australienne d'Andrew Carr qui testait sans succès l'intérêt de la rosiglitazone dans le traitement des lipoatrophies, a laconiquement conclu compte tenu de l'échec de cette stratégie, qu'**il vaut mieux prévenir l'apparition des lipoatrophies plutôt que de chercher à les corriger.** Les personnes atteintes de lipoatrophies apprécieront...

**Les neuropathies induites** par certains traitements, en particulier la d4T, sont difficiles à combattre et posent un réel problème chez les personnes dont les options de traitement ne permettent pas de trouver un combinaison qui leur épargne ces douleurs. Le poster 496 d'une équipe californienne doit être suivi avec intérêt : «les effets de la marijuana fumée sur les douleurs induites par des neuropathies chroniques ou expérimentalement : résultats d'une étude pilote ouverte». Leurs conclusions, outre le fait de confirmer l'effet analgésique de la fumée de marijuana, sont de proposer un essai plus complet afin de confirmer ce résultat.

### ► méthodes et traitements

Dans ce qu'il reste des grandes séances sur les traitements, on voit nettement dominer la recherche de nouveaux éléments de compréhension. Ainsi, dans **une étude d'allègement de traitement**, une équipe californienne montre l'intérêt de l'analyse du taux d'ADN proviral chez des personnes ayant une charge virale contrôlée. Ses résultats permettraient de déterminer les risques et avantages des allègements de traitements qui, autrement, restent très hasardeux, ou en tous cas pas recommandables. A l'inverse, une équipe du nord des Etats-Unis s'est intéressée à l'**intensification d'un traitement.** Elle conclut qu'elle ne permet pas forcément d'améliorer le taux de CD4, pas plus que l'élimination des réservoirs de virus latents (dormants). Par ailleurs, les co-infectés VIH/VHC seront satisfaits





d'apprendre que la ribavirine ne modifie pas l'efficacité de l'AZT, du 3TC ou de la d4T, un résultat que l'on connaissait déjà en France, depuis trois ans, grâce à l'essai pilote de l'ANRS, Corist, qui méritait cependant quelques confirmations.

## ► molécules en développement

Enfin, les rares résultats des nouveaux antirétroviraux à l'étude. D'abord les inhibiteurs d'entrée : un pas de plus pour les inhibiteurs de co-récepteurs d'entrée, **les SCH-C et SCH-D** de Schering Plough qui se montrent toujours prometteurs ; un petit nouveau dans ce groupe, le **GW 873140** de GlaxoSmithKline ; et une nouveauté, un inhibiteur d'attachement, le **BMS 488043**. Ces produits qui permettent d'inhiber l'entrée du virus dans la cellule ont évidemment un intérêt certain parce qu'ils permettent d'élargir la palette de traitements curatifs, mais aussi parce que leur mode d'action les prédispose à servir de protection contre l'infection. Plus classique, le **RTV ou D-D4FC** est un nouvel analogue nucléosidique découvert par un laboratoire universitaire qui présente un bon profil d'activité in vitro contre les virus résistants à l'AZT, au 3TC ou aux autres produits de cette classe. Mais n'oublions pas qu'il s'agit là de produits dont les recherches ne font que commencer et qu'ils devront encore passer de nombreuses épreuves éliminatoires avant d'être éventuellement disponibles pour les personnes vivant avec le VIH.

## ► co-infection

Parmi les maladies qui touchent aujourd'hui fréquemment les séropositifs au VIH, s'il est un sujet qui fait maintenant autorité à la CROI, c'est bien l'hépatite C. On s'en est particulièrement rendu compte cette année avec deux moments forts : d'abord la présentation en plénière où Charles Rice de l'Université de New York nous a gratifié d'un excellent résumé des connaissances actuelles sur le virus de l'hépatite C : génome, fonctionnement, variabilité génétique, pathogenèse et traitements. Il a particulièrement insisté sur les développements en cours de nouveaux traitements, comme les inhibiteurs de la protéase NS3, ainsi que les travaux prospectifs sur un futur vaccin.

La session des présentations orales a été très suivie, essentiellement parce qu'elle comportait les résultats de **trois études de traitement de l'hépatite C chez des personnes co-infectées**, l'une américaine, **ACTG A5071**, la deuxième internationale, **Apricot** (de Roche) et la troisième française, **Ribaviv** (HC 02, ANRS). Le point commun entre ces études est de comparer un traitement par interféron et ribavirine avec un traitement peg-interféron et ribavirine. L'intérêt particulier est que **la source d'interféron n'est pas la même** puisque dans les essais américain et international, il s'agissait de **Pégasys**® (de Roche), tandis que l'essai français proposait le **Viraféron-peg**® (de Schering-Plough). Toutes ces études ont été menées

sur 72 semaines et les présentations de cette conférence portaient sur les résultats finaux, c'est à dire six mois après l'arrêt des traitements. Dans l'ensemble, ces résultats n'ont surpris personne car il n'y a maintenant plus de doute : le peg-interféron donne des résultats nettement supérieurs à l'interféron classique. En revanche, l'intérêt ici portait sur la comparaison entre les deux produits dans leur efficacité à maintenir une réponse virologique soutenue (c'est-à-dire qu'à l'arrêt du traitement le virus ne réapparaît pas) ainsi que la sévérité et la fréquence des effets indésirables. Ce qui a surpris, c'est **l'incontestable supériorité des résultats d'efficacité antivirale dans l'essai Apricot, obtenant 40 % de guérison**, tous génotypes VHC confondus, **comparé aux 26 % de guérison pour Ribaviv** (lire pages suivantes). La discussion et la spéculation en séance a surtout porté sur ce point, sans pour autant y apporter de réponse. En effet, l'organisation de ces discussions en conférence fait que, bien souvent, les seuls commentaires de comparaison appartiennent à celui qui fait la dernière présentation. A San Francisco, ce privilège est revenu à Christian Perronne, de l'hôpital de Garches, qui a expliqué la faiblesse des réponses au traitement dans Ribaviv par rapport à Apricot par la présence de personnes plus gravement atteintes ou plus avancées dans la maladie. Ce qui n'a convaincu personne. Il nous reste donc à prendre acte de ces résultats et à en faire une analyse plus précise, car il s'agit jusque-là du seul traitement disponible contre l'hépatite C ; **nous ne pouvons donc en rester à considérer ces différences importantes que comme des curiosités de laboratoire.**

## ► vaccins et microbicides

Il a aussi été question de vaccins à la CROI 2004. Cela a permis de faire le point sur les récents résultats d'essais d'efficacité de vaccins -- **les essais VaxGen -- qui se concluent par des résultats très pessimistes**. Mais l'objectif de cette session était surtout, à partir des expériences accumulées, de savoir mieux discerner les bonnes pistes et les bonnes méthodes parmi tous les candidats vaccins qui se présentent, ainsi que de savoir monter des essais réellement démonstratifs. Par ailleurs, le suivi clinique à long terme des personnes contaminées dans les essais récents devrait permettre d'améliorer nos connaissances quant à l'impact des vaccins sur l'évolution de la maladie et ainsi progresser dans la voie de l'usage thérapeutique de ces vaccins. Si l'humeur est morose du côté des vaccins, en revanche il y a **plus de mouvement dans les recherches sur les microbicides**. Robin Shattock de Londres a rappelé que nous sommes loin des premiers produits étudiés. Le développement des microbicides actuels est en phase clinique et la troisième génération se développe dans les laboratoires. Il su rappeler que le rôle d'un microbicide devrait être large ; **empêcher la contamination ne se résume pas à renforcer la bar-**

**rière des muqueuses**, mais les molécules testées doivent s'étendre à toutes les étapes jusqu'aux cellules cibles : les cellules dendritiques d'abord qui, une fois infectées, contamineront les ganglions. Les présentations orales ont ensuite donné un aperçu des pistes à l'étude.

### ► un peu de fondamental

David McDonald et Tom J. Hope de Chicago ont présenté de belles images inédites. Dans le domaine de la biologie, les mécanismes sont souvent décrits de manière très théorique avec des schémas et des courbes. Ces chercheurs, eux, projettent sur écran les interactions entre les cellules de l'immunité et le transfert des virus qui passent d'une cellule dendritique à un lymphocyte CD4, le tout en images animées. Au-delà de la fascination qu'exercent ces images, il y a les résultats de ces recherches. Non seulement viennent-ils alimenter la connaissance que l'on a du système immunitaire, mais ils permettent de mieux comprendre comment le VIH est capable d'infecter si rapidement les cellules de l'immunité.

Autre axe de recherche actuellement très prisé, **l'étude des processus de défense des cellules contre les virus**. Depuis les premières communications sur ce sujet, c'est surtout le dispositif présenté par une protéine cellulaire remarquable, **ApoBec3G**, qui retient toutes les attentions. Elle fait partie d'une famille de protéines capables de manipuler de l'ADN et qui possèdent la particularité de rendre inactive la copie du génome de rétrovirus comme le VIH. D'autres mécanismes antiviraux naturels sont aussi recherchés par ces équipes qui espèrent bien trouver ainsi des pistes, non seulement pour expliquer la diversité des réponses chez les personnes atteintes, mais aussi pour en tirer profit sur le plan thérapeutique.

Evidemment, les choses ne sont pas aussi faciles.

**Les mécanismes antiviraux naturels sont mis à mal par des protéines virales** qu'on avait eu tendance à négliger. Leur analyse revient en force maintenant, car leur rôle s'avère essentiel pour expliquer ce qui fait l'efficacité incontestable du VIH devant les armes pourtant éprouvées de notre immunité. Ce sujet a été amplement discuté.

### ► une belle synthèse

La dernière journée de conférence s'est achevée par un symposium dans lequel quatre spécialistes tentèrent, chacun dans son domaine, de tirer les conclusions des travaux de la recherche fondamentale pour avancer vers de nouvelles solutions cliniques ou du moins tenter de déterminer les pistes à suivre. Il est fort regrettable que cette session, à classer dans les réussites de la conférence, ne figure pas dans le programme des retransmissions par internet disponibles sur le site de la conférence.

[pour les anglophones, les plénières et quelques sessions peuvent être visualisées sur le site : [www.retroconference.org/2004/pages/webcast.htm](http://www.retroconference.org/2004/pages/webcast.htm)]

Le premier d'entre eux, Warner C. Green, a fait le

point sur les antirétroviraux, leurs faiblesses et leurs points forts. Il a tenté de déterminer, à partir des résultats des récentes études sur les protéines de contrôle du virus, **ce que pourront être les futurs antiviraux**. Ensuite, Amalio Telenti a exposé les remarquables travaux des chercheurs de la cohorte suisse d'études génétiques. **La difficulté de soigner l'infection à VIH se heurte à la complexité du virus et à son habileté à échapper aux pièges de l'immunité**. Mais la diversité génétique des personnes atteintes fait aussi que les individus présentent des stratégies de défense diverses avec des résultats très variables. Il en est de même de l'acceptation que nos organismes ont des médicaments. L'étude de ces variations génétiques permet de mieux cerner les stratégies qui marchent et les difficultés à éviter pour obtenir des résultats plus efficaces. Lisa M. Demeter a, quant à elle, tenté d'ajouter des précisions à ces recherches. Sa présentation consistait à faire une synthèse des connaissances des mécanismes de résistance du virus aux médicaments afin d'en déterminer des effets de synergie. Autrement dit, **quelle mutation devient un point faible du virus et un atout pour telle autre molécule**. Ces deux présentations pourraient se résumer ainsi : puisqu'on n'arrive pas à écraser les virus au marteau-pilon des antiviraux, il faut être un peu plus rusé !

Enfin, Robert T Schooley est parti de l'hypothèse suivante : que ferait-on s'il n'y avait pas de vaccin ? Son propos fut moins scientifique que politique et plus soucieux d'épidémiologie que de recherche fondamentale. L'idée développée par ce chercheur est simple : la réduction globale de l'épidémie ne peut pas se limiter à prodiguer des soins de qualité aux occidentaux LES privilégiés que nous sommes, un effort global est nécessaire tant dans le domaine de la prévention que de celui des traitements, **car il ne s'agit pas seulement d'éradiquer le VIH d'un individu, mais d'éliminer un virus de la planète**.



# co-infection entre silence et mépris

**Cette année, la conférence de la CROI était particulièrement attendue pour la publication des résultats de nombreuses études internationales sur les co-infections VIH-hépatites et notamment trois études sur les résultats thérapeutiques de la bithérapie Peg-interféron + ribavirine chez des co-infectés VIH-VHC.**

## ► piqûre de rappel

L'interféron classique impose 3 injections hebdomadaires, alors que le peg-interféron permet une injection hebdomadaire. **C'est l'intérêt majeur de ces formules retard, obtenues par pegylation, soit ajout de Poly-Ethylène-Glycol à l'interféron, qui ralentit ainsi sa métabolisation et sa diffusion.**

Il existe deux formes de peg, celui de Roche et celui de Schering-Plough. Ces laboratoires ont développé des interférons différents en vue de combattre les hépatites virales. Pour l'interféron classique comme pour le peg-interféron, il ne s'agit pas des mêmes molécules, même si elles sont proches :

- l'interféron ou peg-interféron-**alfa 2a** pour Roche
- l'interféron ou peg-interféron-**alfa 2b** pour Schering-Plough

## ► les critères d'essai : peg meilleur qu'interféron ?

Le Pégasys® de Roche a une méthode de pegylation différente du Viraféron-Peg® de Schering-Plough, puisque le choix de Roche était de **garantir une réelle demi-vie de l'interféron, un dosage efficace pour une semaine et plus.**

Quelques études ont démontré que la pegylation du Viraféron-Peg® arrive péniblement à garantir une couverture d'une semaine, à une dose suffisante pour être encore thérapeutique le dernier jour de la semaine. Cet échappement «dominical» peut probablement être la cause de certains effets secondaires, voire de mini-résistances pouvant réduire les chances de guérison sur le long terme, aussi appelée «réponse virologique soutenue».

- **Apricot** : cet essai international (19 pays) et privé (Roche), a été fait avec les produits de Roche :

Pégasys® (Peg-Interféron) et Copégus® (ribavirine). Les participantEs étaient répartiEs en 3 groupes : un groupe bithérapie classique interféron/ribavirine, un groupe en bithérapie peg-interféron/ribavirine et un groupe intéressant, en monothérapie peg-interféron, le seul de ces trois essais.

- **Ribaviv** : cet essai français, multicentrique et public (ANRS) compare deux groupes : un groupe bithérapie classique interféron/ribavirine, un groupe nouvelle bithérapie peg-Interféron (Viraféron-Peg®) / ribavirine (Rébétol®).

- **ACTG A5071** : cet essai américain, multicentrique et public (ACTG) compare 2 stratégies d'escalade de doses. Pour le groupe I, démarrage à forte dose (induction) pendant les 3 premiers mois, avec l'interféron classique (6 millions d'unité, 3 fois par semaine) puis dosage classique (3 millions d'unités). Pour le groupe II, il n'y a pas d'escalade de dose du peg-interféron puisque le Pégasys® ne le permet pas, (contrairement au Viraféron-Peg®). Quant à la ribavirine, l'escalade de dose de 600 à 1000 mg, est gérée au cas par cas, selon la tolérance.

## ► à 3 mois réponse antivirale précoce : pronostic de guérison ou d'échec ?

Chaque essai devait vérifier qu'une charge virale VHC indétectable à la 12<sup>ème</sup> semaine était un facteur significatif permettant de prédire des chances de guérison. En effet, pour les participantEs atteignant cette réponse précoce, il y aurait **90 % de chances de guérison à long terme.** Par contre, pour ceux qui ne l'atteignent pas, 5 à 15 % guérissent malgré tout. Ce concept a été validé au préalable pour des mono-infectés VHC, or **la réponse antivirale des co-infectés est sûrement moins rapide.** Il s'agit d'un facteur favorable pour ceux qui l'atteignent, mais en cas de détectabilité au 1<sup>er</sup> trimestre de traitement, cela ne peut pas être considéré comme un critère impératif d'arrêt de traitement. Tout dépend de la motivation des malades à poursuivre le traitement.

## ► régression des lésions du foie : sans intérêt ?

L'essai ACTG A5071 proposait de faire une biopsie au 6<sup>ème</sup> mois de traitement afin de permettre aux personnes ayant partiellement guéri leur lésions hépatiques, de pouvoir continuer le traitement complet. **Cet essai a permis, pour la première fois, de reconnaître l'importance égale de deux objectifs idéaux,** que touTEs ne pourront atteindre, mais qui peuvent plus motivant qu'un

échec total :

- **la guérison long terme** grâce à l'action antivirale (PCR-VHC inférieure à 500 copies, 6 mois après le traitement),

- **la guérison partielle** grâce à l'action antifibrosante pouvant aller jusqu'à une régression de cirrhose. Cette guérison n'est que temporaire, si le virus est toujours présent (c'est ce qu'on définit aujourd'hui comme étant un échec antiviral). Les laboratoires et les institutions refusent toujours de reconnaître officiellement cette indication antifibrosante qui reste pourtant une motivation importante pour les co-infectés.

## ► les malades inclus : luxe ou précarité ?

Pour ces 3 essais, les critères d'inclusion stipulaient une sérologie et une PCR VHC positive ainsi qu'une maladie du foie compensée. En moyenne chaque essai a recruté **20 % de femmes**, les participantEs avaient un **âge moyen de 40 ans**, un **génotype 1 du VHC pour 60 %**, une **cirrhose pour 15 %**, 15 % étaient asymptomatiques au VIH **sans antirétroviraux**, une incubation moyenne du VIH de 11 ans et de 16 ans pour le VHC, le taux de CD4 moyenne à l'inclusion étaient de 520, la PCR VHC à 6 log en moyenne,

- **Ribaviv** a inclus 412 co-infectés VIH-VHC. Cet essai exemplaire de la recherche publique française a détaillé précisément de nombreux éléments très utiles, comme par exemple :

- 80 % de contamination VHC par injection de drogues.
- 15 % de malades à transaminases normales, ce qui permet de confirmer que les transaminases normales ne sont pas un facteur évitant la fibrose, puisque 40 % d'entre eux étaient en pré-cirrhose aussi,
- des CD4 inférieurs à 200 ont été fixés comme critère d'exclusion. L'essai **Apricot** a risqué d'inclure des personnes ayant un taux minimum de 100 CD4. Ces essais ont rapidement, confirmé une baisse moyenne de 120 CD4 au cours du premier trimestre de traitement, même si le rapport CD4/CD8 était conservé, voire augmenté.

- **Apricot** a inclus 868 co-infectés VIH-VHC.

- **ACTG A7150** a inclus 133 co-infectés VIH-VHC.

## ► effets secondaires, arrêts de traitement et décès : interféron toxique ?

- **Ribaviv** : le résultat le plus inquiétant de cet essai est le pourcentage de participantEs (57 %) qui ont réussi à prendre le traitement proposé sur 6 mois ou 1 an, 42 % ont dû faire des pauses ou arrêter définitivement et 31 % ont subi des effets indésirables graves de grade 3 ou 4, intolérables ! Le détail de ces effets indésirables peut paraître catastrophique, pourtant il était indispensable de le détailler afin de faire connaître les risques spécifiques aux co-infectés. Nous pouvons dès maintenant exiger

des programmes de soutien et d'accompagnement compétents pour les co-infectés VIH-VHC.

- **Apricot** : dans cet essai, il y a eu 25 % d'arrêts de traitement, 15 % d'effets indésirables et 8 % d'effets intolérables graves. Ces effets apparaissent moindres, si tant est que les échelles utilisées soient les mêmes. Les personnes ayant utilisé les deux peg-interféron rapportent des effets indésirables moins forts et plus gérables avec le Pégasys®. Par contre, la monothérapie peg-Interféron provoque autant d'effets indésirables et d'arrêts de traitement, hélas. La ribavirine reste vraiment indisponible.

- **ACTG A5071** : cet essai a montré que l'escalade de dose de la ribavirine permettrait de mieux assimiler les effets du traitement puisqu'il n'y a eu que 12 % d'arrêts, seulement.

Les effets spécifiques suivants sont donc à prévenir ou à surveiller de très près :

- Contrairement à ce qu'on pensait, l'interféron pourrait provoquer de **manière très rare, des échappements virologiques VIH**, rapides et impressionnants, même si soit disant, «il n'y a aucun lien» avec l'interféron.

- Dès le 1<sup>er</sup> trimestre d'une thérapie par peg-interféron, **une baisse accrue des globules rouges et des plaquettes a pu être constatée**. Les baisses des neutrophiles, lymphocytes et surtout des CD4 sont identiques avec l'interféron classique. La plupart de ces baisses sont réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, afin d'éviter un arrêt prématuré, en dessous de certains seuils, il est souhaitable de prendre des facteurs de croissance capables de combler ces baisses (Neupogen® ou l'erythropoïétine (EPO),

- 20 % des participantEs ont eu des **aggravations de lipodystrophies**, pendant ou après le traitement. Peu de médecins savent que l'interféron peut provoquer des troubles de la répartition des graisses et donc aggraver celle due aux antirétroviraux, même sous-jacente.

- Des interactions entre la d4T, la ddl et la ribavirine ont provoqué des **hyperlactémies et des pancréatites sévères**. Il est donc impératif, avant un traitement avec ribavirine, de changer ces molécules... si possible.

- **6 décès ont eu lieu dans Ribaviv** (sur 412 participantEs) **et 12 dans Apricot** (sur 868), soit environ 1,5 % des malades. Seul Roche reconnaît que 2 décès sur 12 sont dus au traitement (l'un dû à l'interféron, et l'autre aux peg-interféron). Selon l'ANRS, il n'y a aucun lien entre les traitements de Schering-Plough et les 6 décès survenus. **Nous exigeons plus de détails, notamment concernant le manque de soutien et d'accompagnements des malades** (car aucun suicide n'a curieusement été signalé) ; les équipes médicales débordées et surmenées ; les visites chez les spécialistes d'un quart d'heure chrono tous les 3 mois ; le silence et la compétition entre infectiologues et hépatologues ; etc. Tous ces manques





d'attention et d'écoute dont nous avons écho, y compris dans le cadre de ces essais. Aujourd'hui 18 co-infectés décédés ont payé de leur vie l'apprentissage des infectiologues et des hépatologues. Nous attendons d'eux la mise en place d'équipes suffisantes et compétentes en matière d'accompagnement de multitraitement antirétroviral et peg-interféron/ribavirine. **Nous ne supporterons plus l'annonce de décès aussi ambigu, en ces temps de silence coupable des médecins, face aux manques de moyens dans les hôpitaux publics.**

### ► payer si cher pour quels résultats ?

- **Dans l'essai Ribaviv** pour ceux qui n'ont pas arrêté le traitement Viraféron-Peg® ou baissé les doses, il y a eu 27 % de guérison à long terme tous génotypes confondus, avec le peg-interféron/ribavirine, contre 19 % avec l'interféron/ribavirine. Pour les génotypes 1 et 4, il a eu 11 % de guérison à long terme avec le peg-interféron/ribavirine, contre 5 % avec l'interféron/ribavirine. Par contre, pour les génotypes 2 et 3, il y a eu 43 % de guérison à long terme avec le peg-interféron/ribavirine, et étonnamment 40 % avec l'interféron/ribavirine. Pour les malades porteurs de génotypes 2 et 3, il n'y aurait donc pas plus de guérisons avec le Viraféron-Peg®.

- **Dans l'essai Apricot** (avec Pégasys®) pour ceux qui n'ont pas arrêté le traitement ou baissé les doses, il y a eu 40 % de guérison à long terme tous génotypes confondus avec le peg-interféron/ribavirine, contre 20 % avec peg-interféron en mono et 12 % avec l'interféron/ribavirine. Pour les génotypes 1 et 4, il a eu 29 % de guérisons long terme avec le peg-interféron/ribavirine, contre 14 % avec peg-interféron en mono et 7 % avec l'interféron/ribavirine. Par contre, pour les génotypes 2 et 3, il y a eu 62 % de guérisons long terme avec le peg-interféron/ribavirine, et 36 % avec le peg-interféron en mono-thérapie et 20 % avec le peg-interféron/ribavirine. Ces résultats prometteurs restent à relativiser compte-tenu du manque de données détaillées à ce jour, même si les scores du Pégasys® en monothérapie quelque peu décevants, apparaissent toutefois supérieurs à la bithérapie classique interféron-ribavirine, 3 fois par semaine.

- **Dans l'essai ACTG A5071** (avec Pégasys®) pour ceux qui n'ont pas arrêté le traitement ou baissé les doses, il y a eu 27 % de guérison long terme tous génotypes confondus, avec le peg-interféron/ribavirine, contre 12 % avec l'interféron-ribavirine. Avec le peg-interféron/ribavirine, il a eu 14 % de guérison à long terme, pour les génotypes 1 et 4, contre 73 % pour les génotypes 2 et 3. Cependant, la donnée essentielle de cet essai concerne les bénéfices en terme de guérison des lésions du foie (bénéfices histologiques). 45 % des co-infectés ont bénéficié d'une amélioration de l'état de leur foie et une régression de fibrose. Parmi les répondeurs virologiques soutenus (guérisons long terme), il y a eu 52 %

d'amélioration, mais parmi les malades en échec virologique 6 mois après le traitement, il y a eu 36 % d'amélioration du foie.

Aujourd'hui, un échec virologique au traitement, est soit une charge virale détectable 6 mois après le traitement, ce qui ne veut pas dire pour autant que l'état du foie s'est amélioré. Une biopsie ou un Fibrotest® sont donc nécessaire 6 mois après le traitement afin de décider de la stratégie la plus adéquate : tenter à nouveau un autre traitement peg-interféron, une fois remis du dernier, ou attendre les 3 ans nécessaires à la mise en place d'essais incluant de nouvelles molécules (antiprotéases, antihélicases, antipolymérase, antisens, etc.), attendues comme moins toxiques, selon les résultats préliminaires des essais de phase 1 et 2.

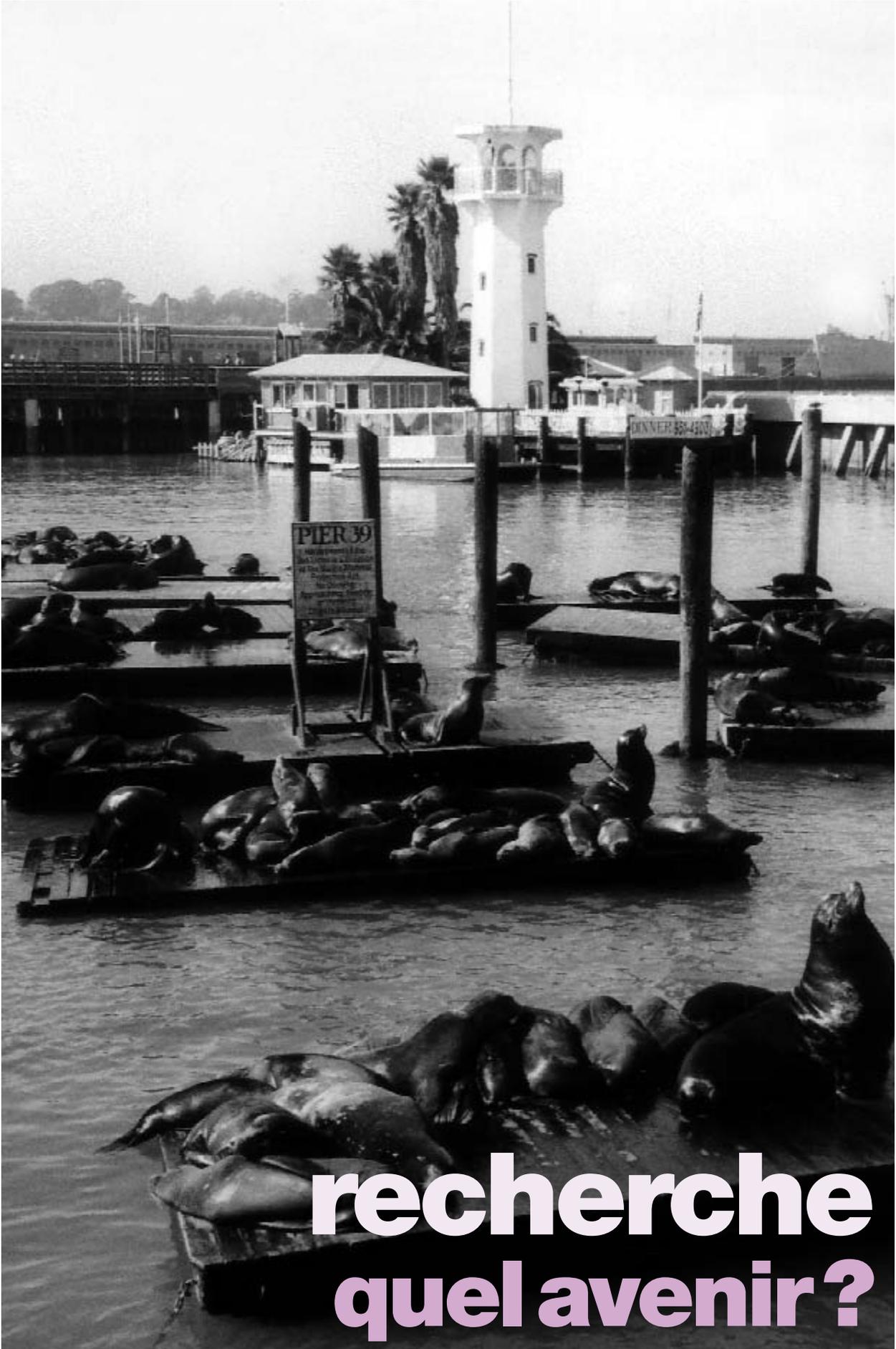
### ► en conclusion

**Il faut applaudir l'absolu machisme et la misogynie ambiante de ces essais**, puisque pas une ligne des résultats annoncés ne concerne spécifiquement les femmes. Nous espérons que dans les résultats détaillés à venir nous aurons des résultats spécifiques femmes versus hommes, usagers de drogues versus alcooliques versus les modérés, les malades sous antirétroviraux versus les malades naïfs de traitement, les jeunes versus les anciens, etc.

### ► remerciements

Nous remercions Jules Levin, éditorialiste de NATAP, association américaine de malades d'hépatites, dont nous soutenons les analyses et les remarques pertinentes :

[[www.natap.org/2004/CROI/croi\\_15.htm](http://www.natap.org/2004/CROI/croi_15.htm)]



**recherche  
quel avenir?**

# Recherche en danger

**Lecteur ou lectrice de Protocoles, fidèle ou occasionnel, vous pensez avec nous que la recherche publique doit faire l'objet d'un soutien sans faille, afin de répondre aux enjeux de la lutte contre le sida et de l'évolution de la pandémie.**

## ► Interpellation

Vous êtes séropositive, et vous en avez assez de prendre des médicaments qui ont été testés avant tout sur des hommes. Vous êtes co-infecté avec une hépatite virale, révolté, comme nous, devant le peu de recherches pourtant essentielles en la matière. Vous consommez des drogues, et vous voudriez en savoir un peu plus sur leurs interactions avec les médicaments que vous prenez. Vous souhaiteriez modifier la posologie de vos traitements pour en conserver les bénéfiques, mais diminuer les effets indésirables. D'ailleurs, vous voudriez que ces effets soient mieux suivis afin d'anticiper ceux qui surviennent après des années de traitements, comme les troubles de répartition des graisses, les ostéoporoses ou les problèmes cardiaques. Vous êtes peut-être en échappement thérapeutique, et vous attendez de nouvelles molécules, et de nouveaux essais dans lesquels vous êtes prêt à rentrer.

**Le gouvernement Raffarin n'a cure de vos attentes.** Sans aucun égard pour nous, les malades, la droite démantèle la recherche, comme elle détruit la Sécurité sociale, les retraites ou l'assurance-chômage. Les crédits à la recherche sont gelés d'une année sur l'autre, les budgets diminuent, les jeunes chercheurSEs sont précariséEs. Rarement les chercheurSEs ne se sont autant mobiliséEs qu'au cours des derniers mois. La mobilisation d'un milieu qui n'a pas pour habitude de faire des vagues nous montre bien à quel point la situation de la recherche publique est catastrophique.

Vous suivez l'actualité, et vous avez pu entendre la phrase d'un ministre. "En France, les intellectuels signent des pétitions. Aux Etats-Unis, ils gagnent des prix Nobel". C'est en substance ce qu'a répondu aux chercheurSEs la droite au pouvoir, via le délicieux Patrick Devedjian. Ses propos, au-delà de leur stupidité démagogique patente, en disent long sur la vision du gouvernement en matière de recherche, donc sur ce qui nous attend si nous ne réagissons pas. **Pour la majorité au pouvoir, la recherche doit répondre immédiatement aux intérêts économiques du pays ou au rayonnement national.**

Les séropositifVEs et les malades du sida n'ont pas de place dans cette logique. Vous avez peut-être pu lire, que suite à un zap, Claudie Haigneré nous a promis alors que cette Agence pourrait fonctionner normalement, et qu'elle saurait faire face à l'augmentation des besoins, notamment en matière de recherche sur la co-infection et les hépatites virales. Ces engagements n'ont pas été tenus.

## ► nous recherchons, vous recherchez, ils recherchent

Vous allez donc vous informer de l'état de la recherche privée - car si on suit la logique de la droite, notre avenir dépend d'elle. Vous vous tournez d'abord vers les fonds caritatifs. Le financement par Ensemble contre le sida, qui gère les fonds du Sidaction, de projets de recherche, fondamentale ou appliquée, en immunologie, virologie, ou encore en sciences sociales, est indispensable. Mais la politique de financement de cette association est extrêmement claire : l'argent du Sidaction ne doit pas servir à combler les manques des pouvoirs publics. Il doit financer des pistes de recherches novatrices, mais ne doit pas se substituer aux subventions publiques. Faire dépendre la recherche de la seule générosité de personnes dans le cadre d'actions caritatives est tout simplement obscène.

**Les fonds caritatifs ne sont pas la solution de substitution au désengagement de l'Etat.** Vous allez donc voir auprès de l'industrie pharmaceutique. Les entreprises du médicament saturent les médias, et notamment le service public («un cœur qui bat» sur les chaînes publiques, France 2 et France 3), de campagnes par lesquelles elles prétendent oeuvrer pour le bien de tous. Vous connaissez la politique criminelle menée par les grandes firmes pharmaceutiques qui, sous prétexte de protéger la propriété intellectuelle, gardent le monopole sur les médicaments dont ils détiennent les brevets, en fixent arbitrairement les prix et privent ainsi des millions de malades des traitements qui pourraient sauver leur vie.

## ► sad perspective

Leur seule justification, pour défendre la propriété intellectuelle, est de prétendre qu'ils ont besoin d'argent pour leurs efforts de recherche et de développement. C'est un mensonge. L'industrie pharmaceutique n'innove pas, elle achète les brevets à des laboratoires publics ou semi-publics **Elle investit dans le développement quand elle estime que le résultat sera suffisamment fructueux pour ses actionnaires.** Et elle n'hésite pas à interrompre ce même développement quand elle l'estime trop peu rentable : Roche (avec le T-1249) et Gilead (avec le DAPD) viennent de le faire au cours du mois dernier, au mépris des besoins des malades en échappement thérapeutique.



C'est aussi pour des questions de profit et de rentabilité que les laboratoires internationaux refusent de conduire certaines recherches, notamment les études après la mise sur le marché des traitements, qui permettraient d'approfondir les connaissances sur une utilisation à long terme, comme les effets indésirables des traitements par exemple. Et c'est à ces gens-là que le gouvernement voudrait confier notre santé ?

### ► pas sans nous

Nous avons donc tous besoin de la recherche publique. Pas d'une recherche au rabais, précarisée, mais d'une recherche suffisamment solide pour travailler avec les malades à la résolution de tous nos problèmes. La mobilisation des chercheurSEs ouvre des perspectives : la mise en place d'Etats Généraux sur la recherche, l'élaboration d'une loi de programmation. Les malades doivent y être associéEs. **Plus de 20 ans de lutte contre le sida ont permis de montrer à quel point les chercheurSEs ne pouvaient se passer des malades pour organiser leurs travaux.** Alors même que la recherche s'apprête à être réformée, sinon démantelée, les chercheurSEs ont tout intérêt à nous associer à leurs combats et à leurs travaux, sous peine de se couper totalement d'une société civile qui les soutient, et parmi elle, des malades.

### ► budget de l'ANRS : coquille vide et peau de chagrin !

La recherche française est cruellement éprouvée par les restrictions du gouvernement de Jacques Chirac et Jean-Pierre Raffarin. **La recherche contre le sida fait aussi les frais de cette politique désastreuse.** En France, c'est l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida) qui coordonne la recherche publique sur le sida. En 2003, les missions de l'Agence nationale de recherche sur le sida ont été élargies à la recherche sur les hépatites virales. Depuis janvier 2004, elle a donc en charge la recherche fondamentale et la recherche thérapeutique concernant les hépatites. Mais le gouvernement n'a pas souhaité fournir à l'ANRS la capacité financière d'assurer cette nouvelle mission. Les enveloppes budgétaires pour le sida et les hépatites n'ont pas été augmentées. L'ANRS, disposant d'un budget de près de 45 millions d'euros annuels, organise des appels d'offre ouverts à toutes les équipes de recherche. Pour donner un peu de lustre et essayer d'assumer sa mission envers les hépatites, l'ANRS est contrainte de baisser les crédits alloués à la recherche sur le VIH. Conséquence : alors que l'ANRS faisait traditionnellement deux appels d'offre sur la recherche contre le sida, il n'y en aura plus qu'un en 2004. **La recherche clinique sur le VIH sera amputée de 20 % par rapport à 2003.**

### ► et des berniques pour les hépatites

**La recherche sur les hépatites n'en est pas pour autant mieux lotie :** cette nouvelle mission de l'ANRS aurait dû être l'occasion d'adresser un message fort et cohérent avec les ambitions du Plan national sur les hépatites 2002-2005, impliquant un réel effort financier. Il est primordial en effet que ce champ d'investigation bénéficie d'une grande attractivité pour mobiliser les spécialistes sur les hépatites. Mais Jean-Pierre Raffarin ne va accorder que des bouts de ficelle pris sur d'obscurs fonds incitatifs, en l'absence de toute ligne budgétaire spécifiquement identifiée. L'ANRS prévoyait une augmentation raisonnable de 3 millions d'euros. La Ministre de la recherche n'a pas pu en obtenir plus de 1,5. Pire, au début de l'été 2003, des nouvelles alarmantes sur la situation financière de l'ANRS étaient diffusées : près de 10 % de diminution pour le budget en cours, celui de 2003. L'effet immédiat fut de retarder le démarrage ou de menacer la poursuite de certains projets de recherche fondamentale dans le VIH. En septembre, une vingtaine de militantEs d'Act Up interpellèrent publiquement à ce sujet la Ministre déléguée à la recherche Claudie Haigneré pour la mettre face à ses responsabilités (lire Action n°91). Cette action fut efficace, puisque la semaine suivante, nous étions reçuEs par la ministre. Il semble d'ailleurs que nous connaissions mieux le dossier qu'elle. Nous sommes sortiEs du rendez-vous avec l'assurance, d'une part que les crédits gelés en 2003 allaient être en partie débloqués, et de l'autre que le budget 2004 serait égal au budget 2003, sans les coupes de 10% dont celui-ci avait fait l'objet. Bien entendu le ministère ne prévoyait que des broutilles pour la recherche sur les hépatites alors que l'ANRS devrait assumer cette nouvelle mission depuis janvier 2004 : **nous sommes fermement décidéEs à faire plier le gouvernement pour qu'il augmente dès cette année son investissement dans la recherche sur les hépatites.** Avec l'ensemble des chercheurSEs en France, nous sommes inquietEs : les arbitrages budgétaires de Jean-Pierre Raffarin mettent gravement en cause les espoirs des malades. Nous sommes solidaires du mouvement des chercheurSEs qui expriment leur malaise. Tout doit être renégocié.





# anrs, vigilance et prudence

**Au cours de l'année 2003, nous avons consacré beaucoup de temps à organiser, avec succès, une vaste opération que l'on pourrait appeler «sauvons l'ANRS». Mais cela ne doit pas nous empêcher d'être critiques sur le travail de l'Agence.**

Alertées en octobre 2002 par Michel Kazatchkine, directeur de l'ANRS, des risques de ne pas voir renouveler les missions de l'Agence, les associations membres du TRT-5 ont organisé au début de l'année 2003 une pétition qui a reçu plus de 3 000 signatures de chercheurs, de politiques et de personnes vivant avec le VIH, afin que cet organisme soit reconduit (lire Protocoles Hors Série - Etat de la recherche). **Le Ministère de la recherche s'était lancé dans une vaste et nécessaire réflexion de réorganisation de la recherche publique française et l'ANRS, agence efficace et reconnue, risquait d'en faire les frais.** Fin mars, nous apprenions que l'ANRS était reconduite pour 6 ans et que ses missions allaient s'étendre aux hépatites. Fin du 1<sup>er</sup> acte.

## ► insatisfaction

Durant l'année 2003 donc, les associations ont travaillé en étroite partenariat avec la direction de l'ANRS. Pourtant, ce qui nous inquiète dans les essais proposés depuis 6 mois, c'est de constater que la balance entre l'intérêt scientifique d'une part, et l'intérêt et la sécurité des personnes incluses de l'autre, nous semble déséquilibrée.

En clair, si certains de ces essais se proposent de répondre à une question intéressante d'un point de vue scientifique, ils sont conçus sans que les personnes qui y participent en retirent le moindre intérêt pour le traitement de leur maladie et, pire encore, ces études leur font parfois courir des risques inutiles, ce que nous ne pouvons pas admettre. Nous souhaitons que certains essais soient modifiés afin que les personnes qui y participent ne cou-

rent aucun risque. Cela suppose de modifier certains protocoles, ce qui est tout à fait possible. Par ailleurs, nous ne voyons pas l'intérêt scientifique de certains essais. S'ils ne sont pas pertinents, nous en demanderons l'arrêt pur et simple.

Depuis juillet 2003, nous avons continué à faire nos remarques pendant les réunions, à les consigner par écrit, mais sans nous assurer qu'elles étaient correctement prises en compte. De fait, toutes les lettres envoyées depuis juillet dernier sont restées sans réponse. Il a fallu plusieurs appels pour qu'enfin, à la veille d'écrire cet article, nous ayons les informations recherchées.

## ► concernant les hépatites

Tout avait bien commencé en 1999, une volonté d'investigations dans le domaine des hépatites et de la co-infection semblait réelle. Mais depuis les choses se sont gâtées : manque de motivations des investigateurs habitués à collaborer avec l'industrie pharmaceutique plus qu'avec la recherche publique, manque de nouvelles stratégies de traitement depuis que la bithérapie interféron-ribavirine est devenue une référence, manque de nouvelles molécules innovantes. Entre les essais qui ne recrutent pas, les essais qui sont retardés ou ceux qui ont commencé mais qui ont été interrompus, une dizaine d'études sont actuellement confrontées à des problèmes de réalisation. Heureusement certains se déroulent normalement. Le constat n'est quand même pas vraiment brillant.

Incontestablement, pour une partie des personnes atteintes d'une hépatite C chronique, des progrès ont été réalisés. Si on a pu améliorer la qualité de vie et freiner l'évolution de la maladie à ce stade chez celles et ceux qui n'ont pas répondu aux traitements de référence, il est capital que de nouvelles stratégies de traitement deviennent accessibles.

## ► vers l'avenir

**Nous avons été des alliés efficaces l'année passée pour assurer la pérennité de la structure et du budget de l'ANRS, de même nous serons des accompagnateurs déterminés à faire respecter le droit et la sécurité des malades.** Nous nous sommes battu pour l'existence de l'ANRS, nous nous battons encore, mais cette fois-ci pour que l'ANRS réponde aux besoins des malades.

# brèves

## ► 47<sup>ème</sup> RéPI «Observance et qualité de vie»

Nous devons prendre nos traitements le mieux possible et dans ce but, trouver des «recettes d'observance», avec nos médecins, nous aidant à les gérer et devenir autonome. Nous ne sommes pas que «un nombre de pilules par jour» ou «la somme de nos prises oubliées». Dans d'autres pathologies où la prise de traitements quotidiens au long cours est un impératif, **d'autres méthodes d'observance existent**. Peuvent-elles aussi aider les séropositifs ? Les recettes efficaces n'ont été mises au point qu'avec nous, par nous et pour nous, les malades.

**Nos invités seront :** Bruno Spire, Chargé de Recherches INSERM U379 et membre du TRT-5 ; Agnès Certain, pharmacienne hospitalière, à l'hôpital Bichat-Claude Bernard ; Fabienne Egrably, service d'endocrinologie et maladies métabolique orienté en diabétologie, Hôtel Dieu et deux infirmières qui animent la consultation d'observance à l'hôpital de jour, médecin interne, Hôpital Antoine Béchère.

Cette Répi se tiendra au Centre Wallonie Bruxelles, 46 rue quincampoix, 75004 Paris (M° : Chatelet les halles ou Rambuteau), **le mercredi 7 avril 2004** de 19h à 22h.

## ► action-traitements

La prochaine réunion VIH et qualité de vie au Kiosque Info Sida 36, rue Geoffroy l'Asnier, 75004 Paris (M° Saint-Paul) se tiendra **le jeudi 15 avril 2004 à 19 h**, et aura pour thème : **comprendre et entrer dans un essai thérapeutique**. Les intervenants, Hugues Fisher et Maryvonne Molina d'Act Up-Paris, expliqueront en quoi les essais thérapeutiques sont la clé de la validation de la recherche sur le sida et du développement des nouvelles molécules antirétrovirales. Pour autant, avant de rentrer dans un essai thérapeutique, il faut un consentement éclairé du patient, comprendre à quoi on s'engage et se que l'on peut y trouver comme bénéfice thérapeutique.

## ► consultation de sexologie

Depuis 2002, la DASS de Paris finance un projet pilote d'écoute et d'accueil sexologique, gratuit. Sur un simple appel téléphonique, unE professionnelLE de santé ou **toute personne désireuse de faire le point sur sa sexualité** (ou souhaitant un accompagnement sexologique), peut, de façon anonyme, prendre rendez-vous avec un sexologue au Kiosque Info Sida. Il n'y a aucun critère de sélection lié à l'âge, au sexe, ou à une quelconque sérologie.

Les sexologues consultants sont des professionnelLES reconnus pour leur engagement dans la lutte contre le sida et leurs compétences en matière d'aide à la prévention. Ils/elles ont été formés à la sexologie à l'université Paris 7 (UFR médicale Lariboisière – Saint Louis). **Cette permanence Sexologie/Prévention se tient tous les jeudi de 16h30 à 19h30 au CDAG Bichat Claude Bernard et reçoit sur rendez-vous**. Vous pouvez les contacter au 01 40 25 84 34. Le Kiosque Info Sida, se trouve au 36, rue Geoffroy l'Asnier, 75004 Paris (téléphone : 01 44 78 00 00).

## ► 4<sup>ème</sup> journée du trt-5

**Cette année elle sera consacrée à la Co-infection VIH/Hépatites virales**. Aujourd'hui, 30 à 35% des personnes séropositives au VIH sont aussi infectées par les virus de l'hépatite B et/ou Delta et/ou de l'hépatite C. Les complications hépatiques, bien plus précoces que chez les personnes non infectées par le VIH, sont les premières causes de décès non sida chez les personnes séropositives au VIH. Ce triste constat résulte d'une thérapeutique encore flottante, d'une prise en charge souvent négligée ou inadaptée et d'une campagne d'information et de prévention encore largement insuffisante.

**Il s'agira d'aborder trois aspects particuliers des besoins quotidiens des personnes, à savoir le diagnostic, la qualité de vie et l'échec thérapeutique**. Outre la transmission d'information sur les thèmes abordés au cours de cette journée, les objectifs spécifiques de ce colloque sont de contribuer à :

- Mettre en lumière la défaillance du diagnostic, l'insuffisance du soutien psychologique et de l'accompagnement des personnes sous traitement, la mauvaise prise en charge des questions relatives à l'alcool, aux drogues et à la substitution et les conséquences négatives du manque de coordination des soins... et émettre des propositions pour y remédier
- Améliorer l'accès à la greffe, lorsqu'elle est nécessaire, pour les personnes co-infectées
- Accélérer le développement de nouvelles molécules et stratégies de traitement pour les personnes en échec de traitement de l'hépatite.
- Interroger la recherche publique et privée sur leurs recherches en matière de co-infection et sur l'exclusion trop fréquente des personnes co-infectées des programmes de développement de produits anti-hépatiques ou anti-VIH.
- S'assurer de l'engagement des agences d'enregistrement en matière d'évaluation des médicaments dans la co-infection, avant et après l'AMM.
- Obtenir un engagement de la part des pouvoirs publics qui se doivent d'améliorer la coordination des soins et de donner des moyens adéquats à la recherche.

**Cette journée se tiendra le vendredi 23 avril 2004 à la Direction générale de la santé**, salle Pierre Laroque, 8, avenue de Ségur, 75007 Paris.

Pour vous inscrire, vous pouvez contacter Elise Bourgeois-Fisson coordinatrice du TRT-5, Tour Essor, 14 rue Scandicci, 93508 Pantin cedex ou par mail : **bourgeois-fisson@trt-5.org**, par fax : 01 41 83 46 19 ou par téléphone au 01 41 83 46 11

## ► calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les **8 et 22 avril**, les **6 et 20 mai**, les **3 et 17 juin**. Une permanence téléphonique est assurée tous les après-midi de 14h à 18h, au 01.49.29.44.82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail **traitements@actupparis.org**



# norvir® bénéfiques en vue mais pour qui ?

## Des deux côtés de l'atlantique la mobilisation s'est organisée contre la hausse du prix exorbitante du Norvir®.

Le 17 mars, nous organisons un **die in lors de l'ouverture** de la 7<sup>ème</sup> journée du laboratoire Abbott, pour protester contre l'augmentation du prix du Norvir® aux USA. Durant la séance du matin, le TRT-5 a su négocier avec le laboratoire pour **intervenir sur scène** durant une vingtaine de minutes et dénoncer l'attitude scandaleuse du laboratoire. Nous avons **ensuite interpellé le laboratoire** lors de la séance de l'après midi, pour obtenir une position et des réponses de la firme. Un représentant a voulu nous rassurer en nous expliquant que le prix du Norvir® n'augmenterait pas en France, mais a exprimé son malaise devant ces interventions répétées, alors que le but de la journée était de faire le point des connaissances scientifiques actuelles.

## ► l'histoire d'un antirétroviral pas assez lucratif

Le ritonavir commercialisé sous le nom de Norvir® par la firme Abbott, est le deuxième antirétroviral de la famille des inhibiteurs de protéase à avoir été introduit sur le marché, il y a 7 ans, en 1996. Comme nombre d'autres antirétroviraux, **la mise au point de cette molécule a bénéficié de fonds publics**. Norvir®, initialement prescrit à la dose journalière de 1 200 mg et pour un coût de 20,52 \$, s'est rapidement révélé comme présentant des effets secondaires particulièrement importants.

Cependant, les médecins prescripteurs ont très tôt découvert l'autre grand intérêt de cet antirétroviral qui, **employé à faible dose, booste (améliore) l'action d'autres antiprotéases**. Actuellement, le Ministère de la santé des Etats-Unis recommande l'utilisation du Norvir® en booster de Agénérase® (amprenavir), de Crixivar® (indinavir) de Fortovase® (saquinavir) et d'Invirase® (saquinavir). Aujourd'hui, 80% des personnes sous Norvir® le prennent en booster pour un coût journalier de 1,75 \$ par jour. On comprend aisément que, d'un point de vue financier, ce traitement n'a pas apporté toute la satisfaction lucrative que pouvait en attendre Abbott qui, pour le coup, n'a pas digéré la pilule... trop amère probablement.

## ► quand abbott joue au père Noël

Fin décembre 2003, Abbott a brutalement informé le corps médical que le coût mensuel du Norvir® passait de 54 \$ à 265 \$ par mois. Avec un coût annuel de 45 000 \$ à pleine dose, **Norvir® devient ainsi l'antirétroviral le plus cher du marché** devant Fuzéon® (de Roche) dont le coût annuel de 20 000 \$ est déjà astronomique. **En 24 heures, le prix du Norvir® a donc été multiplié par 5 !** Une augmentation vertigineuse de 400 %, joli cadeau de fin d'année pour les malades ! Du jamais vu dans le domaine pharmaceutique : de quoi rendre jaloux Miles D. White, président d'Abbott, dont le salaire n'a augmenté, en 2003, que de 21 %, soit de 3,39 millions de dollars (montant qui inclut le bonus de 1,75 million de dollars, en hausse de 40 % par rapport à 2002). En termes de chiffres, Abbott se pose là avec des ventes pour 2003 qui ont atteint 1,3 milliard de dollars, soit une augmentation de 11,3 % par rapport à 2002.

## ► une stratégie marketing qui ne trompe personne

Derrière cette décision absolument scandaleuse se cache une **stratégie marketing lamentable qui vise principalement à lamener la concurrence dans le déni le plus complet des principaux intéressés** : les malades. Du fait de son utilisation comme booster dans de nombreuses multithérapies prescrites dans le traitement de l'infection par le VIH, la flambée du prix de Norvir® décidée par Abbott est à l'origine d'une hausse des prix très importante de plusieurs autres combinaisons médicamenteuses dont le coût mensuel se situe déjà aux Etats-Unis entre 800 \$ et 1 300 \$.

En réalité, l'intention d'Abbott est d'**obliger les personnes utilisant Norvir® en association avec d'autres antirétroviraux à abandonner cette antiprotéase au profit de son nouveau traitement, le Kalétra®** (combinaison de lopinavir et ritonavir). Des antirétroviraux tels que Reyataz® (l'atazanavir de Bristol-Meyers Squibb) et Lexiva® (le fosamprenavir de GlaxoSmithKline), tous deux boostés par du ritonavir, empiètent sérieusement sur la part de marché de Kalétra® qui se retrouve ainsi en compétition avec ces molécules. Avec le bond faramineux enregistré par le prix du Norvir®, les combinaisons utilisant cette antiprotéase deviennent beaucoup plus chère que Kalétra®. Ainsi, le coût mensuel d'un traitement incluant Reyataz® est de 684 \$ contre 580 \$ pour le Kalétra®.

## ► quand abbot tente de justifier sa décision

L'augmentation vertigineuse du prix du Norvir® a déclenché un tollé général aux Etats-Unis et **a fait l'unanimité contre la firme, aussi bien dans le milieu associatif que dans le milieu médical**. Les médecins menacent de boycotter les produits commercialisés par la firme et le Secrétaire d'état à la santé y est allé de sa missive menaçant également de céder le brevet d'exploitation du Norvir® à un autre laboratoire pharmaceutique si Abbott persiste à pratiquer de tels prix. Face à cette levée de bouclier, Abbott a tenté de justifier sa décision en invo-

quant «un ajustement de prix visant à refléter au mieux l'apport de ce médicament dans le traitement de l'infection par le VIH et le coût nécessaire à l'amélioration de la formulation du Norvir®». En effet,

**Abbott prépare actuellement une nouvelle présentation du Norvir® sous forme de comprimés ne nécessitant pas de réfrigération.**

Le prix de cette nouvelle galénique, dont la mise sur le marché est prévue pour 2005, sera bien évidemment analogue au nouveau prix du Norvir®.

## ► abbot nous fait vomir... sans prendre de Norvir®

Le laboratoire Abbott, manifestement à court d'idées en terme d'innovation, n'a d'autres perspectives que de relooker un de ses anciens médicaments afin de justifier une flambée de prix vertigineuse.

Abbott profite d'une situation de monopole liée à l'utilisation du Norvir® comme booster de traitement, non seulement pour mettre à mal l'utilisation d'autres antirétroviraux déjà sur le marché mais également pour miner le développement de nouvelles molécules. **L'augmentation du prix de Norvir® ne sera pas sans conséquences sur le développement de nouvelles antiprotéases** comme le tipranavir de Boehringer, qui, pour la plupart, ne peuvent s'utiliser qu'en association avec le Norvir®. L'emploi des traitements utilisés contre le VIH/sida a une durée de vie limitée dans le temps, et la survie des malades nécessite toujours le développement de nouvelles molécules. En outre, Abbott contribue largement à mettre en péril les programmes d'accès aux soins dont doivent bénéficier les malades qui, aux Etats-Unis, n'ont pas d'assurance.

Quant à l'Europe, il est difficile de croire que la flambée du prix du Norvir® annoncée de l'autre côté de l'Atlantique n'est pas un essai que le laboratoire Abbott va s'empresse de transformer sur le vieux continent.

**Act Up-Paris exige du laboratoire Abbott qu'il revienne sur sa décision de hausse de prix aux Etats-Unis et qu'il cesse de faire primer des considérations strictement économiques sur la vie des malades.**



# l'interleukine-2 en 2004

**L'IL-2 est une protéine essentielle au développement des CD4, cellules produites en permanence par l'organisme afin de lutter contre les infections. Par conséquent, en l'associant à un traitement antirétroviral elle pourrait à la fois augmenter le nombre et l'efficacité des CD4 que nous produisons.**

## ► intro

**Les premiers essais cliniques portant sur l'IL-2 se sont attachés à montrer l'intérêt de cette molécule ainsi que sa plus ou moins bonne tolérance par l'organisme.** Des essais plus récents visent à en rechercher les doses et les meilleures façons de la prendre. Les premiers essais cliniques ont inclus plus de 1000 personnes (avec une charge virale souvent contrôlée et plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup>). Les résultats montrent que prise par voie sous cutanée par cycle de 5 jours toutes les 6 ou 8 semaines, l'IL-2 a pour effet d'augmenter le nombre de CD4, au-delà de ce qui est obtenu avec un traitement antirétroviral seul.

D'autres essais ayant inclus des personnes avec un taux de CD4 inférieur à 250/mm<sup>3</sup> mais associé à une charge virale peu élevée, ont fait apparaître également un bénéfice sur la remontée du taux de CD4.

## ► effets indésirables

Les effets indésirables de l'IL-2 sont connus, leur liste est longue. **Malgré une prise en charge individuelle nécessaire, ils ont un impact non négligeable sur la qualité de vie des personnes.** Il est difficile de faire un bilan bénéfice/qualité de vie, bien que les effets de l'IL-2 s'estompent au bout de quelques jours après la fin de chaque cure. Enfin, on a constaté la survenue ou la résurgence de maladies opportunistes au moment de la remontée des CD4. Une surveillance attentive s'impose donc.

## ► récapitulatif

Le tout premier essai concernant l'IL-2 mené par l'ANRS (ANRS 048) s'est terminé en avril 2002. Il avait inclus une centaine de personnes et comparait un traitement par AZT et IL-2 conventionnelle ou pégylée\* à un traitement par AZT seul. Les participantEs à l'essai avaient des CD4 compris entre 250 et 500/mm<sup>3</sup>. Ensuite est venu l'essai ANRS 079 (lire Protocoles n°2) du même investigateur, Yves Lévy, qui comparait une trithérapie, associée à de l'IL-2 sous-cutanée à cette même trithérapie seule. Les 120 participantEs avaient le même état immunitaire (CD4 compris entre 250 et 500/mmV). L'essai s'est terminé en janvier 2003. Une étude pilote (Istim ANRS 082, lire Protocoles n°3) avec de l'IL-2 sous-cutanée, concernait cette fois-ci des personnes ayant des CD4 compris entre 25 et 200/mm<sup>3</sup>, donc avec un état immunitaire beaucoup plus précaire que dans les essais précédents. Il y a eu 70 personnes incluses. L'essai, commencé en 1997, s'est terminé en juin 2000. Il s'agissait de vérifier si, à un stade avancé de la maladie, il était possible de restaurer partiellement la fonctionnalité des CD4, et d'augmenter le nombre de cellules mémoires suivies et de cellules naïves. C'est, grâce à ces résultats, qu'il a été possible d'ouvrir en France une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour des personnes traitées ayant une charge virale contrôlée, mais avec des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> (condition qui permet l'apparition d'infections opportunistes). **Au total environ 300 personnes ont participé à ces essais.**

Une fois l'administration des cures d'IL-2 terminée, en raison des modalités propres à chaque essai et de la qualité des réponses obtenues, un suivi plus ou moins long était prévu, avec un certain nombre de cures supplémentaires à intervalles variables.

On constate, au fil du temps, que la restauration immunitaire est possible, lorsque le traitement antirétroviral est assez puissant, mais que les participantEs ne récupèrent pas la totalité des fonctions lymphocytaires CD4, en particulier la réponse spécifique anti-VIH.

**Ces trois essais cités relèvent de l'immunothérapie non-spécifique**, c'est-à-dire d'un traitement dirigé sur le système immunitaire.

## ► pour le futur

**Il restait alors à explorer les capacités à contrôler la maladie à plus long terme par la vaccination thérapeutique spécifique.** Une vaccination devient spécifique à partir de l'instant où elle s'adresse au virus en cause, c'est à dire qu'ici, l'IL-2 est associée à une partie du virus, qui sert d'antigène déclenchant la réaction immunitaire. Plusieurs essais utilisent ce mode de vaccination (Vaccil-2 (ANRS 093) terminé en 2003, Primovac (ANRS 095) Alvac et lipopeptides, lire Protocoles n°13). D'autres stratégies existent aussi, notamment, les interruptions transitoires (intermittentes). Deux grands essais internationaux doivent apporter des éclaircissements sur cette question. Chacun d'eux fait appel à deux types de personnes ayant un état immunitaire très différent et se fait sur une période de suivi très prolongée.

- **Silcaat** (ANRS 122) (lire Protocoles n°10) essai repris par l'ANRS à partir de 2003, suite à la défection de la firme Chiron. Cet essai s'adresse à des personnes ayant des CD4 compris entre 50 et 300/mm<sup>3</sup> et une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml. 110 participantEs seront incluEs en France sur les 2 000 prévuEs au niveau mondial. Le suivi est de 6 à 7 ans.

- **Esprit** (ANRS 101) (lire Protocoles n°16). Cet essai s'adresse à des personnes ayant plus de 300 CD4. 182 personnes sur les 200 prévues ont été incluses en France. Le suivi est de 4 à 6 ans.

Il s'agit ici de vérifier le bénéfice, sur l'évolution de la maladie au long terme, de l'IL-2 associée à un traitement antirétroviral, en comparaison à un traitement antirétroviral seul.

Au total, moins de 1 000 personnes, en France, auront été et seront concernées par ces essais, terminés depuis peu ou en cours. Les doses d'IL-2 sous-cutanée pratiquées varient parfois (de 4,5 MUI\* 2 fois/jour ou bien 6 MUI 2 fois/jour ou bien encore 7,5 MUI 2 fois/jour), et ce, par cures de 5 jours toutes les 8 semaines le plus souvent. Dans d'autres essais, la dose choisie sera de 1,2 MUI/j pendant 6 mois.

## ► aujourd'hui

**D'autres essais sont en cours ou vont débiter :**

- **Iliade** (ANRS 118) (lire le Protocoles n°28), stratégie d'interruption du traitement antirétroviral avec de l'IL-2 sous-cutanée, pour 140 personnes ayant plus de 500 CD4/mm<sup>3</sup>.

- **Interstart** (ANRS 119) (lire le Protocoles n°31), maintien du taux de CD4 au-dessus de 300/mm<sup>3</sup> avec de l'IL-2 sous-cutanée, sans traitement antirétroviral pour 130 participantEs.

- **Etoile** (ANRS 123) (lire le prochain numéro de Protocoles), pour 98 personnes en situation d'échec thérapeutique, après un génotype un traitement optimisé sera proposé (choix de molécules nouvelles) auquel s'ajoutera de l'IL-2. Cet essai n'a pas encore commencé à inclure.

## ► que conclure ?

On peut constater qu'un nombre important de personnes ont reçu des traitements comprenant de l'IL-2, avec des résultats parfois très positifs. En effet, plus le taux de CD4 est élevé au départ, plus la réponse est forte. Dans d'autres situations, ces résultats peuvent être moins bons et surtout d'une durée plus courte. Se pose la question du devenir de toutes ces personnes. Malgré des suivis prolongés prévus en fin d'essai, que sont-elles devenues ensuite ? Ont-elles bénéficié d'un renouvellement du traitement, avec des cures espacées dans le temps ? Ou bien sont-elles perdues de vue ?

L'ANRS a mis en place, à plusieurs reprises, des cohortes permettant de connaître l'évolution et le devenir de personnes ayant toutes des points en commun. C'est le cas notamment du suivi des personnes mises sous inhibiteurs de protéase au fur et à mesure de leur mise à disposition, avec **Aproco** (lire Protocoles n°2), particulièrement riche en informations, puis **Aprovir, Aprochart** (lire Protocoles n°13), puis **Copilote**. D'autres approches sont possibles, ainsi l'essai **Ribavic** ANRS HC 02 qui, depuis fin 2003, est prolongé par une cohorte constituée par certainEs participantEs incluEs dans l'étude. Ne serait-il pas possible et utile d'imaginer le regroupement de personnes ayant eu un traitement comprenant de l'IL-2, sorties des essais depuis des intervalles de temps variable ?

Beaucoup de réponses sont à venir dans ce domaine, mais n'oublions pas que l'Interleukine est un médicament cher, que de plus en plus l'industrie rechigne à participer à cette recherche. Les essais à venir seront rares et difficiles à réaliser. Le dernier en date, **Etoile**, en est un bon (ou mauvais) exemple, car on ne sait toujours pas à ce jour, s'il aura lieu, l'ANRS ne pouvant acheter ce produit très cher.

## ► \*

MUI : micro-unité internationale  
pégylée : une interleukine pégylée, est une interleukine qui a été associée à une autre molécule pour rester plus longtemps dans la circulation sanguine.

# 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 l'IAe patientE 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 unE patientE 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 incluEs en même temps et suiviEs 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'unE patientE 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 répartiEs 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 l'IAe volontaire, ni l'IAe médecin qui l'IAe suit au cours de l'essai ne savent dans quel groupe l'IAe 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 participantEs 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 humainEs 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 IAe patientE 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 sujetEs comparables pour que les différences observées entre ces groupes de patientEs 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 les 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.

## nos médias

**Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a mis en place une série de médias accessibles à touTEs. Parce que plus que jamais, information = pouvoir.**

### ► action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 18 €).

### ► action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans les services hospitaliers. Elle est également insérée dans Action.

### ► protocoles, bulletin

#### d'information thérapeutique

**Protocoles** présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. 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 et abordent les domaines, tant thérapeutique que social. Après l'intervention de différents intervenantEs la salle peut poser les questions qu'elle souhaite. 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 €).

### ► 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. Un répertoire d'adresses diverses complète l'exemplaire ainsi que de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / 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 toutes ces publications, mais aussi des infos, nos communiqués de presse, et les rendez-vous d'Act Up-Paris.

**SIDA  
COLÈRE  
MALADES  
HEPATITES  
ESSAIS CLINIQUES  
EFFETS SECONDAIRES  
ACCÈS À L'INFORMATION  
TRAITEMENTS D'URGENCE  
NOUVEAUX MÉDICAMENTS  
VACANCES THÉRAPEUTIQUES**

COMME VOUS NOUS SOMMES SÉROPOSITIFVÉS,  
NOUS TRAVAILLONS DÉJÀ SUR CES DOSSIERS,  
NOUS AVONS BESOIN DE VOTRE AIDE.

**REJOIGNEZ-NOUS**

RÉUNION HEBDOMADAIRE D'ACT UP-PARIS  
TOUS LES MARDIS À 19H00

COULÉE DES BEAUX ARTS, 14 RUE BONAPARTE, PARIS, 8<sup>ME</sup> ARRONDISSEMENT

COMMISSION TRAITEMENTS & RECHERCHE D'ACT UP-PARIS  
1 JEUDI SUR 2 À 19H00

45 RUE SÉVIGNÉ, PARIS, 11<sup>ME</sup> ARRONDISSEMENT

Tel : 01 48 06 13 80 (répondeur) / [acttrait@actup.org](mailto:acttrait@actup.org) / [www.actup.org](http://www.actup.org)

**ACT UP  
PARIS**