

Édito

Jeff Palmer est mort du sida.

Le 15 septembre, le laboratoire GlaxoSmithKline a annoncé par communiqué l'arrêt de deux essais internationaux qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité de son anti-CCR5, l'aplaviroc, sur des patientEs séropositifEs n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral, et ce en raison de plusieurs cas d'hépatotoxicité (élévation des transaminases et de la bilirubine). Les autres essais de ce produit pour des personnes ayant déjà eu des traitements ont également été arrêtés, apprenait-on un mois plus tard.

Le 28 octobre, Schering-Plough annonçait l'arrêt des essais de phase II de son anti-CCR5, le vicriviroc, portant sur des patientEs « naïfEs » de tout traitement antirétroviral, et visant aussi à évaluer l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle molécule anti-VIH. On observait, chez certainEs patientEs une reprise de la réplication du virus, alors qu'ils, elles, auraient dû, à ce stade du traitement, avoir une charge virale indétectable.

Pfizer, troisième laboratoire à mener des essais sur une nouvelle molécule de cette classe, poursuit l'ensemble des études de son anti-CCR5, le maraviroc, dans des pays moins regardants sur la sécurité des malades, passant outre les recommandations des associations françaises. Lors de la récente conférence européenne, le laboratoire a laissé filtrer des informations sur des problèmes de toxicité et sa communication aux associations ne transpirait pas l'enthousiasme.

Ces trois molécules appartiennent à une nouvelle classe thérapeutique susceptible de bloquer l'entrée du VIH dans les cellules cibles en inhibant un récepteur cellulaire, le CCR5, utilisé par le virus pour entrer dans la cellule. Pendant un an, Act Up-Paris a mené avec le TRT-5 (groupe interassociatif qui rassemble huit associations de lutte contre le sida) de dures négociations avec ces trois laboratoires. Nous avons tenté de les convaincre qu'il était inenvisageable de faire participer à ces expérimentations des personnes n'ayant jamais pris de traitement et dont l'immunité était trop faible. Pour nous comme pour les expertEs françaisEs, ce dont ils, elles ont avant tout besoin, c'est d'une prise en charge thérapeutique attentionnée et très éprouvée. Or, il s'agit là non seulement d'une nouvelle classe thérapeutique mais la seule expérimentation de ces produits n'avait alors pas dépassé dix jours.

Saisi de la question, le Conseil national du sida nous a approuvé, reconnaissant qu'on ne pouvait proposer à des personnes aussi vulnérables d'expérimenter un médicament avec si peu de connaissances. Pourtant, l'unanimité ne s'est pas faite autour de cette question. Notre position a même été sévèrement critiquée, on nous a accusés de freiner la recherche, et les essais incriminés se sont montés ailleurs.

Ce faisant, ces 3 laboratoires mettent la vie de malades en danger : non seulement les personnes fortement immunodéprimées, naïves de traitement, incluses dans ces essais, courent un risque disproportionné par rapport à l'intérêt de la recherche, mais en plus, cette course effrénée entre laboratoires concurrents tend de plus en plus vers un fiasco monumental, le gâchis d'une piste thérapeutique nouvelle pour cause de précipitation imprudente. Cette affaire démontre d'ores et déjà que la cupidité de l'industrie pharmaceutique la rend aveugle mais surtout qu'il n'y a de véritable recherche médicale que dans le strict respect de l'éthique.

Protocoles est le bulletin d'information thérapeutique pour les malades réalisé par les membres de la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

Directeur de publication :
Jérôme Martin

Rédacteur en chef :
Olivier Heinis
traitements@actupparis.org

Ont participé au numéro :

Gordon Tucker
Michael Guilliou
Hugues Fischer
Nicolas Auzeil
Maryvonne Molina
Jacky Dubouclez
Gerald Sanchez
Christophe Vilagines
Alice Meier-Oehlke
Emmanuelle Cosse
Etienne Doumazane
Fabrice Pilorgé

Maquettiste :
Rachel Easterman-Ulmann

Imprimerie :
Autographe Paris
14.000 exemplaires

Sommaire

- 02** Bases
- 03** Essais
- 07** Jeff Palmer
- 08** Grippe aviaire
- 10** AMP
- 12** Endocrinologie
- 15** Lipoatrophies
- 24** IAS Rio
- 27** AIDS vaccine
- 31** Cirrhose
- 35** Brèves
- 36** Acide Valproïque
- 38** Tableau

Conseils de lecture

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, les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h00 à 19h00.

Réfléchir

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

Adhésion au traitement

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

Bilans

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

Résultats complets

Les résultats de l'essai auquel vous aurez participé devront vous être communiqués par les investigateurs 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.

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 précédant l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) correspond à des essais comparatifs pour évaluer au mieux les effets secondaires, c'est la phase III. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une ATU nominative est demandée par un clinicien pour un patient. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de malades qui répondent aux critères d'un protocole.

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, etc.) ? 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 quantité suffisante et de bonne qualité).

"Pour participer à cette étude, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patientE"

ANRS 129 BKVIR

ANRS + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Etude pilote évaluant l'efficacité d'une trithérapie antirétrovirale en monoprise journalière associant tenofovir-emtricitabine et efavirenz chez les personnes infectées par le VIH présentant une infection par Mycobacterium tuberculosis.

À qui s'adresse cet essai ?

À des personnes de plus de 18 ans, infectées par le VIH, n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral, mais devant être traitées (selon les recommandations du Rapport Delfraissy 2004). Il n'y a donc pas de critères d'exclusion en terme de CD4 et de charge virale plasmatique. Ces personnes, présentant une tuberculose confirmée par un examen soit microbiologique, soit histologique, sont sous traitement antituberculeux depuis moins de 3 mois. Cette étude pilote, nationale, non comparative, concernera 100 à 150 patientEs, pour un suivi de 48 semaines (soit 11 mois), sur 53 centres.

Les traitements de l'essai.

Truvada® 1 comprimé par jour (300mg de tenofovir et 200mg d'emtricitabine). Sustiva® 1 gélule à 600mg plus 1 gélule à 200mg pour les personnes recevant de la rifampicine ou 1 gélule de 600mg pour celles et ceux qui n'en reçoivent pas. Le traitement antituberculeux prescrit par le/la médecin, lors du diagnostic de la tuberculose, sera poursuivi.

Quel est l'objectif de l'essai ?

Objectif principal

Etudier, chez des personnes naïfEs d'antirétroviraux mais ayant une nécessité de commencer un traitement antirétroviral dans les 3 mois qui suivent le début d'un traitement pour une tuberculose évolutive, la proportion de succès d'une trithérapie (tenofovir-emtricitabine-efavirenz) en monoprise journalière à la semaine 48 (S48 soit 11 mois).

Objectifs secondaires

Suivre l'évolution de la charge virale (ARN-VIH plasmatique) et des CD4, le nombre de guérisons de la tuberculose, l'amélioration clinique de l'infection à VIH. La pharmacocinétique des antituberculeux.

Principaux critères d'évaluation.

Proportion de patientEs en succès à S48. Le succès est défini par un ARN-VIH plasmatique inférieur à 50 copies/ml et une guérison de la tuberculose.

Suivre l'évolution de la charge virale plasmatique, de l'ADN proviral et des CD4, la fréquence des guérisons de la tuberculose, la progression clinique de l'infection VIH.

Etudier la pharmacocinétique des antituberculeux et les interactions avec les antirétroviraux.

Comment se déroule l'essai ?

Une visite de pré-inclusion, 2 à 4 semaines avant l'inclusion, pour un bilan sanguin, la recherche des hépatites, un test de grossesse pour les femmes, un électrocardiogramme. Après la visite d'inclusion, le suivi se fait en 8 visites (S 2, S 4, puis M 2, M 3, M6, M 9 et M 11). Lors de certaines visites une prise de sang se fera à jeun pour la recherche d'anomalies du métabolisme des graisses et du glucose. En cas d'échec du traitement antirétroviral, un génotype peut-être fait et une modification du traitement peut suivre. La surveillance de la tuberculose est prévue à chaque visite (examens radiologiques et microbiologiques). Lors de la dernière visite, à S48, un bilan centré sur la tuberculose est prévu.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Pr. Olivier Lortholary Hôpital Necker-Enfants malades 75 015 Paris Tel : 01 42 19 26 63

Permanence d'Act Up-Paris : mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82

Notre avis

On sait que le risque de développer une tuberculose est très augmenté chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population courante, dans les pays du Sud. C'est même la première des pathologies graves responsables d'un nombre important de décès en Afrique. Un essai tel que celui-ci, dont l'ANRS est la promotrice peut concerner en tout premier lieu les personnes originaires d'Afrique résidant en France. L'information qui va leur être donnée doit être rédigée en termes simples, clairs, évitant les termes médicaux trop hermétiques pour que chaque personne sache exactement à quoi il ou elle s'engage. Si les résultats de cette étude pilote sont probants, cette prise en charge pourra être étendue à d'autres populations (DOM-TOM, etc.).

se dit d'une petite étude, incluant un faible nombre de personnes, dont les résultats permettront la poursuite d'un essai avec un plus grand effectif. ces études montrent la pertinence, la faisabilité d'un projet et sa non-dangereuxité.

étude du devenir d'un médicament dans l'organisme.

test permettant de mettre en évidence les résistances d'un virus à certains antirétroviraux.

"Pour participer à cette étude, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patientE"

ANRS 127 2IP

ANRS + (RECHERCHE PUBLIQUE)

Essai de phase II, randomisé, sans insu sur les traitements, évaluant l'activité antivirale de deux combinaisons antirétrovirales associant uniquement deux inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, pendant 48 semaines, chez des patientEs naïVES d'inhibiteur de protéase.

À qui s'adresse cet essai ?

À des personnes infectées par le VIH, n'ayant jamais pris d'inhibiteurs de protéase (IP) et pour lesquelles un traitement antirétroviral doit être initié. Il s'agit d'une étude pilote qui devrait inclure 60 personnes (en 2 groupes de 30) sur 18 centres.

Critères d'inclusion.

La charge virale plasmatique doit être supérieure à 10 000 copies/ml et inférieure à 750 000 copies/ml. Le taux de CD4 supérieur à 200/mm³. Un génotype par séquençage de la protéase et de la transcriptase inverse sera fait, avant la pré-inclusion, pour mettre en évidence un virus de type sauvage.

Quel est l'objectif de l'essai ?

Objectif principal

Déterminer parmi les 2 combinaisons étudiées, celle dont la puissance antirétrovirale est capable de permettre à la semaine 16, un succès virologique, défini par un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies/ml, sans modification du traitement initial et pour plus de 50% des personnes.

Objectifs secondaires

Dans les 2 groupes, évaluer la tolérance, suivre les personnes du point de vue virologique, immunologique et clinique, ainsi que la qualité de vie et l'observance à la semaine 16, puis 24 et 48. Décrire les traitements de 2^{ème} intention en cas de modification. Une étude des concentrations plasmatiques des IP sera faite en corrélation avec l'évolution de la charge virale et des paramètres métaboliques (lipidiques et glucidiques) à la semaine 24, puis la semaine 48.

Comment se déroule l'essai ?

Les 60 participantEs, répartiEs en 2 groupes par tirage au sort, auront le traitement suivant :

Groupe I (deux prises par jour): Atazanavir (Reyataz® 300 mg en une prise /j) plus ritonavir (Norvir® 100 mg 2 fois /j) plus fosamprenavir (Telzir® 700mg 2 fois /j). C'est à dire 4 gélules/comprimés le matin au cours du petit déjeuner et 2 comprimés le soir au cours d'un repas.

Groupe II (une prise par jour): Atazanavir (Reyataz® 300 mg en une prise /j) plus ritonavir (Norvir® 100mg /j) plus saquinavir nouvelle formulation (Invirase® 1500 mg en 1 prise /j). C'est à dire 6 gélules/comprimés le matin au cours du petit déjeuner.

Le traitement commencera 1 mois après la visite d'inclusion. Une consultation est prévue à S2 puis à S4, puis une fois par mois jusqu'à S 16.

La fin de l'essai est prévue à S 48, vous déciderez alors du meilleur traitement en concertation avec le/la clinicienNE.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Roland Landman Hôpital Bichat Claude Bernard 75018 Paris Tel : 01 40 01 14 64

Permanence d'Act Up-Paris : mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82

Notre avis

Les traitements actuels de l'infection à VIH comprenant des analogues nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse entraînent un certain nombre d'effets indésirables (neuropathies, toxicité mitochondriale, lipoatrophie, etc). Il se peut que l'association de 2 inhibiteurs de protéase, à condition d'être boostés par du ritonavir, puisse permettre d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable de façon prolongée et de soigner à l'aide de traitements simplifiés et mieux supportés. Pourquoi pas ? Les associations de malades ont fait introduire un contrôle précoce à la semaine 4; une modification du traitement devient possible si la charge virale n'a pas diminué d'au moins 1 log. En cas d'intolérance, après un mois de traitement et à 4 mois, le traitement pourra aussi être modifié. Le but de cette étude est donc clair : simplifier le traitement et obtenir une meilleure qualité de vie. Garder en réserve 2 classes d'antirétroviraux, c'est à dire les analogues nucléosidiques (INTI) et les non nucléosidiques (INNTI). C'est ce que l'on appelle « épargner » deux classes d'antirétroviraux puisque le traitement choisi dans cette étude ne comporte que des inhibiteurs de protéase dont on attend, en plus de leur efficacité virologique, une meilleure tolérance.

terme emprunté à l'anglais qui signifie augmenter. certaines molécules augmentent l'efficacité d'autres molécules en retardant leur élimination par voie hépatique et en augmentant ainsi leur concentration sanguine.

"Pour participer à cette étude, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patientE"

KALESOLO

IMEA 030 + (RECHERCHE PUBLIQUE)

institut de médecine et d'épidémiologie appliquée.

Essai clinique national, randomisé, sans insu sur les traitements, multicentrique, évaluant la tolérance et l'efficacité d'une simplification de traitement par lopinavir/ritonavir versus poursuite du traitement actuel chez des malades infectés par le VIH ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois.

À qui s'adresse cet essai ?

A 180 malades infectés par le VIH-1 ayant un traitement stable depuis 3 mois et dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis 6 mois. Il est nécessaire de ne pas avoir connu d'échec (charge supérieure à 1000 copies/ml) lors d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase (IP). Différents paramètres bien précis, notamment sur les calculs de **transaminases**, peuvent constituer des critères de non-inclusion. Un traitement par Interleukine-2 en cours ou une infection par le virus de l'hépatite B, traitée par lamivudine ou ténofovir, forment également des critères de non-inclusion.

enzymes assurant la dégradation des acides aminés (qui se combinent entre eux pour former des protéines), elles sont libérées dans le sang lorsqu'il y a destruction de certaines cellules du foie ou du muscle cardiaque.

Quel est l'objectif de l'essai ?

Objectif principal

Démontrer qu'un traitement simplifié, c'est à dire une prise seule de Kaletra®, est aussi efficace et mieux toléré que le traitement actuel.

Objectifs secondaires

Période pendant laquelle la charge virale reste inférieure à 50 copies/ml, évolution des CD4, observance, apparition de lipodystrophie à l'inclusion et à la semaine 48, tolérance clinique et biologique.

Comment se déroule l'essai ?

Cette étude durera 48 semaines et s'adresse à 180 malades répartis en deux groupes égaux.

Groupe « maintien » : le traitement actuel est poursuivi avec les mêmes posologies.

Groupe « simplification » : le Kaletra® (lopinavir/ritonavir) sera prescrit à la posologie de 3 gélules 2 fois par jour. Vous verrez votre médecin 6 fois pendant les 12 mois de l'essai. Plusieurs hôpitaux, en Métropole et dans les DOM, sont concernés par le recrutement de cet essai, dont la répartition dans les deux groupes se fera par tirage au sort. À chaque rencontre, un examen clinique sera effectué, ainsi qu'une prise de sang (entre 5 et 11 tubes, soit de 30 à 65 ml prélevés). Vous devrez remplir un auto questionnaire afin de mesurer votre observance. Par ailleurs, un questionnaire standardisé devra être rempli à J 0, S 24 et S 48. Pour répondre à un des objectifs de l'essai, qui consiste à mesurer l'évolution des lipoatrophies, il sera réalisé à l'inclusion et à la semaine 48, chez 60 malades, une évaluation de la graisse viscérale et périphérique par des **mesures anthropométriques** et un examen radiologique (Dexa-Scan).

techniques de mensuration du corps humain.

Le critère principal de l'essai est le pourcentage de personnes ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48 sans avoir eu à modifier leur traitement.

Vous pouvez vous retirer de l'essai quand vous le souhaitez et quel qu'en soit le motif. Votre médecin peut également, en fonction de votre état de santé, modifier ou arrêter le traitement. Par ailleurs, il ou elle s'engage, à la parution des résultats de l'enquête, à vous en informer personnellement.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Dr Jean-Luc Meynard Hôpital Saint-Antoine 75012 Paris Tél 01 49 28 21 49

Permanence d'Act Up-Paris : mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82

Notre avis

Les essais qui ont pour objectif de rechercher un allègement de traitement tout en conservant une bonne réponse virologique sont à encourager. Kalesolo présente une stratégie d'allègement qui ne présente pas de risque supplémentaire pour la santé comparé à un traitement « classique ». Cette stratégie d'allègement peut favoriser et maintenir l'observance, car le traitement est moins lourd. Cependant, pour les personnes qui entrent dans le groupe « simplification », il est important d'être observantE, car il faut être conscientE que les oublis conduisent à une moins grande concentration plasmatique. Plus la fréquence de prise des traitements est faible, plus le fait de les oublier est dangereux. Nous sommes réservés quant à l'étude de l'apparition de lipoatrophie associée au Kaletra, car il nous semble que 48 semaines pour mener cette recherche représentent un temps trop court pour mesurer cette responsabilité. Les traitements comprenant une ou plusieurs antiprotéases semblent pourtant être largement responsables de troubles métaboliques et modifications corporelles constatés chez les personnes séropositives.

"Pour participer à cette étude, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patientE"

CYT 99 007

CYTHERIS + (RECHERCHE PRIVÉE)

Essai de phase I, ouvert, prospectif, évaluant la sécurité d'injections d'Interleukine-7 (IL-7) en complément d'un traitement anti-rétroviral, et éventuellement son activité.

À qui s'adresse cet essai ?

A 18 personnes vivant avec le VIH-1, dont la numération des CD4 est comprise entre 100 et 400 cellules par mm³ depuis au moins 6 mois et dont la charge virale est indétectable (inférieure à 50 copies par mL) depuis 6 mois également. Elles devront être sous traitement anti-rétroviral depuis plus d'1 an et sans changement depuis 3 mois.

Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif est d'évaluer la tolérance d'une cure d'IL-7 comportant 8 injections réparties sur 17 jours (quatre niveaux de doses différents seront testés), et l'effet de l'IL7 sur le taux de CD4, ainsi que sur d'autres populations de lymphocytes, sur leur fonctionnement et leur aptitude à lutter contre le VIH.

En quoi consiste cet essai ?

L'IL-7 est une molécule produite par le corps humain qui agit sur le système immunitaire : c'est un immunomodulateur (voir article dans ce numéro) comme l'IL-2. Des études effectuées en laboratoire et sur le singe laissent penser que l'IL-7 pourrait avoir une action favorable sur la prolifération des lymphocytes T, les cellules de l'immunité qui sont la cible du VIH. Une IL-7 identique à l'IL-7 produite par le corps humain a été synthétisée artificiellement: on l'appelle « IL-7 recombinante ». Cet essai consiste à injecter des doses identiques d'IL-7 recombinantes à quelques jours d'intervalle et de faire un maximum d'analyses sanguines et d'exams médicaux pour détecter toute trace d'intolérance. Ces analyses permettront éventuellement de déterminer si l'IL-7 a un effet sur le système immunitaire et en particulier sur la numération des CD4.

Comment se déroule l'essai ?

Cet essai aura lieu dans 5 centres cliniques de Paris et de la région parisienne.

Cet essai est dit « en escalade de dose », c'est-à-dire que les investigateurs/investigatrices vont d'abord évaluer la tolérance d'une dose de 3µg/mL d'IL-7 sur 6 personnes, puis de 10µg/mL sur 6 autres personnes et enfin de 30µg/mL.

Les personnes seront réparties en 2 groupes en fonction du taux de CD4, car l'effet de l'IL-7 pourrait varier suivant le nombre à l'inclusion :

Groupe A : 100 à 200 CD4/mm³

Groupe B : 200 à 400 CD4/mm³

Une même personne ne peut pas être incluse successivement dans les deux bras.

L'essai sera arrêté si une intolérance grave est détectée. L'essai est très contraignant car il comporte 8 injections sur les 2 premières semaines et un grand nombre d'exams seront effectués pendant les 3 premières semaines (prévoir une hospitalisation de 3 jours pour les 2 premières injections, puis un rendez-vous tous les 2 jours environ pendant les 3 premières semaines).

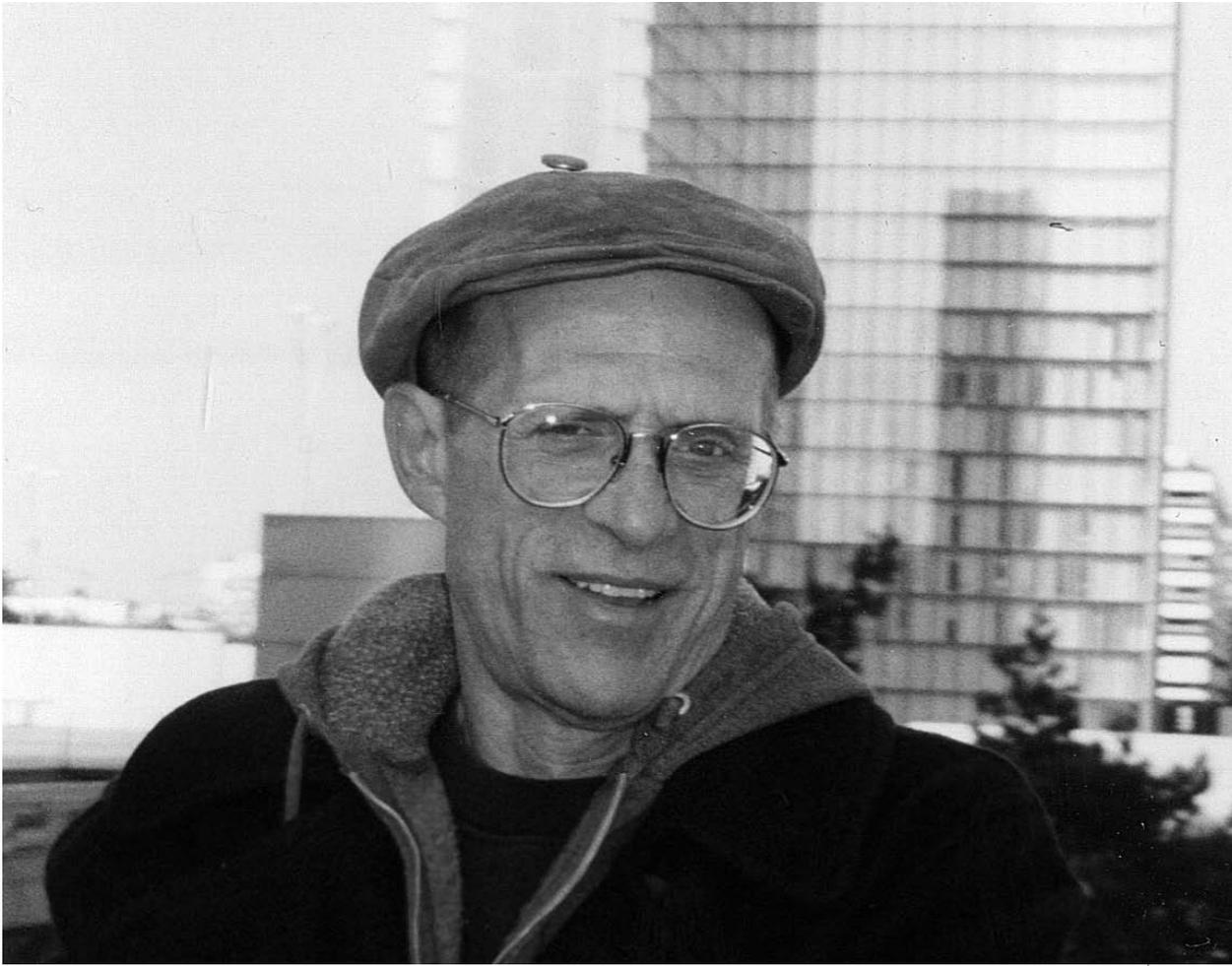
Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Pr Yves Lévy Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil Tel : 01 49 81 24 55

Permanence d'Act Up-Paris : mardi, mercredi, jeudi, de 9 H à 13 H au 01 49 29 44 82

Notre avis

L'immunothérapie semble être une stratégie prometteuse dans la lutte contre le virus, comme le montrent les premiers résultats relatifs à l'IL-2 (voir article dans ce numéro). Il est important de poursuivre cette recherche en étudiant l'IL-7. Cet essai est un essai de phase I, ce qui veut dire qu'il ne faut pas s'attendre à des résultats immédiats. L'IL-7 a déjà été testée sur l'homme, dans le cadre de traitements anti-cancéreux, et on croit savoir à quels effets secondaires il faut s'attendre : principalement une fièvre transitoire, qui peut être traitée. Le mérite de cet essai est de ne pas faire d'économies sur le suivi médical. Mais ce suivi peut aussi paraître très contraignant, avec un calendrier d'exams très (trop ?) chargé pendant les 3 premières semaines.



Jeff Palmer est décédé le 03 octobre 2005 à New York, d'un cancer de la langue. Jeff avait combattu le sida pendant plus de 20 ans. Fervent activiste, il avait créé l'association « *Positive for positive* ». Nous sommes tristes et en colère.

Jeff Palmer, où es-tu ? Tu nous as quitté, un maillon s'est brisé, la chaîne est rompue.

Jeff Palmer, tu es venu de la petite ville de Cheyenne au Wyoming. Tu en aimais tant les paysages. Tu avais fondé « *Positive for positive* », un journal pour les personnes atteintes, un lien pour leur apporter les nouvelles et les idées, un lien pour leur permettre de mieux vivre et pour les unir. Tu avais compris qu'ensemble on est plus fort. Tu savais si bien plaider la cause des séropositifVEs ; tu avais compris que l'ignorance et l'isolement étaient nos pires ennemis. Alors tu les as combattus sans relâche, jusqu'à ton dernier souffle. Tu as su nous défendre avec douceur et fermeté, avec courage et respect, avec passion et obstination. Militant depuis les premières heures sombres, tu avais compris que la guerre contre le sida devait se mener sur tous les fronts, que les plus faibles étaient ceux, celles, qu'il fallait protéger en priorité, que personne ne devait se sentir oubliée. Alors tu avais tissé des liens. Dans ta ville, dans ton État, mais aussi bien au-delà, en Afrique, chez les plus isoléEs, les plus vulnérables. Puis tu as rencontré Catherine lors d'un voyage à Boston. Vous vous êtes mariéEs à Paris, entouréEs de touTEs tes amiEs de France. Tu nous as apporté ton aide, tes connaissances, tes idées. Tu as appris de nous; ensemble nous avons partagé des moments inoubliables. Et puis tu es retourné à New-York. Puis tu nous as quittéEs. En combattant.

Jeff Palmer, où es-tu ? Tu es parmi nous, nous avons refermé la chaîne, nous t'avons gardé dans nos cœurs, nous ne t'oublierons jamais



Grippe aviaire panique dans nos poulaillers

Il n'y a plus de doute : le virus de la grippe aviaire est aux portes de l'Europe. Que va-t-il advenir de nos 18 millions de volailles françaises élevées en plein air... et de nous ? Petit abrégé des recommandations à l'usage de la population générale et des personnes séropositives, si le virus venait à ce transmettre, de la poule à l'homme, en passant par le cochon.

Les autorités roumaines ont fait état le vendredi 7 octobre, de l'existence de trois cas de grippe aviaire parmi des canards sauvages du delta du Danube, et la découverte d'un autre foyer dans un élevage en Turquie a conduit à l'abattage de 2000 dindes. Tout laisse penser que la Grèce, la Macédoine et la Croatie seraient également touchées, ce qui semble confirmer l'hypothèse d'une propagation du virus par des oiseaux migrateurs venus de l'Oural russe.

Les mesures d'urgence qui ont été prises prévoient notamment la vaccination immédiate contre la grippe de plus de 100 000 personnes en Roumanie et l'interdiction par l'Union européenne de toute importation de viande de volaille, d'animaux vivants ou de plumes en provenance de Turquie. Des analyses ont en effet démontré que le virus incriminé est bien du sous-type H₅N₁, déjà responsable de la mort de plus de soixante personnes en Asie.

l'OMS fait état de 120 mortEs sur 234 cas documentés, donc une mortalité supérieure à 50%.

Divers expertEs s'accordent à dire aujourd'hui que l'Europe ne fera pas l'économie d'une pandémie, et qu'elle est peut-être imminente ; pour l'instant, il n'y a qu'un cas rapporté de transmission possible d'humain à humain. Tant que le virus n'a pas acquis cette capacité de diffusion interne à l'espèce humaine, il n'y aura pas de pandémie. En général, cette capacité est acquise lors de l'infection du cochon par les 2 virus (aviaire et humain).

Sous l'impulsion de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de Bruxelles, les autorités sanitaires françaises ont élaboré dans cette hypothèse des scénarios d'action : la Direction générale de la santé (DGS) devrait d'ailleurs bientôt lancer une campagne d'information sur le sujet.

La vaccination

Le vaccin classique contre la grippe, préconisé pour les personnes âgées et à risques de complications, ne protège pas de la grippe aviaire. Les virus sont en effet sensiblement différents. En revanche, une campagne massive de vaccination devrait permettre de ralentir la progression de la pandémie. Il s'agit d'une part, du point de vue individuel, de réduire le nombre de cas de grippe classique afin de faciliter le diagnostic de la grippe aviaire, et enfin, du point de vue collectif, d'éviter au maximum la coexistence au sein d'un organisme humain, d'un virus de grippe aviaire, uniquement transmissible de l'animal à l'humain, et d'un virus de grippe classique, cette situation pouvant conduire à l'apparition d'un virus « réassorti » transmissible d'humain à humain et qui pourrait être à l'origine de la pandémie tant redoutée.

Il n'existe pas actuellement de consensus en matière de vaccination des personnes séropositives. Pour le professeur Jacques Reynes, du service des maladies infectieuses et tropicales, du CHU de Montpellier, on peut préconiser la vaccination dans le cas d'une charge virale contrôlée et d'un taux de CD4 supérieur à 200. En revanche, il convient de mettre en doute l'intérêt et l'innocuité du vaccin pour les personnes immunodéprimées (pas de contrôle de la charge virale et moins de 200 CD4).

Les traitements

L'oseltamivir, commercialisé sous le nom désormais célèbre de Tamiflu® et produit par le laboratoire suisse Roche, est à l'heure actuelle un des rares antiviraux actifs sur le virus de la grippe aviaire. Il peut être utilisé soit en traitement curatif (2 gélules par jour pendant 5 jours), ou bien en traitement post-exposition (1 gélule par jour pendant 7 à 10 jours). La rapidité de la prise du traitement, qui suit l'apparition des premiers symptômes ou le contact avec la personne atteinte, augmente de manière importante son efficacité. Pour les personnes fragiles, quelques cas anecdotiques et des données chez l'animal laissent supposer qu'une augmentation des doses et de la durée du traitement serait nécessaire pour stopper la réplication virale. La tolérance du Tamiflu® est plutôt bonne et on ne lui connaît pas d'interaction avec les ARV.

L'OMS estime que les réserves d'antiviraux de chaque état doivent permettre de traiter 25 % de sa population, contre 10 % aujourd'hui. L'État français a constitué un stock se montant à 5 millions de traitements (qui devrait atteindre 14 millions d'ici la fin de l'année). Devant les besoins annoncés, certains pays s'apprêtent à produire une version générique de ce médicament, en s'appuyant sur une disposition de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) qui autorise la reproduction d'une molécule en cas de risque de crise sanitaire. Roche cherche à parer cette éventualité en faisant savoir qu'il était disposé à accorder des licences secondaires de production de l'antiviral. Roche annonce aussi que ces licences ne seraient accordées que si une épidémie se déclarait, et non pas seulement dans le cas actuel d'une épidémie théorique.

Compte tenu du temps de mise au point du générique et de la mise en place des chaînes de production, il est probable que les médicaments génériques arriveraient trop tard !

En dépit des déclarations du Ministre de la santé (12 octobre) qui a affirmé que « *tous les malades seraient traités* » en cas de pandémie, si les stocks de Tamiflu® devaient s'avérer insuffisants, l'antiviral serait en priorité réservé aux personnes susceptibles de développer des formes graves, notamment les personnes âgées et les personnes immunodéprimées. Il n'y a, à ce jour, pas d'autres mesures spécifiques pour les personnes séropositives.

Résistances et alternatives thérapeutiques

Il n'existe aujourd'hui qu'un seul cas documenté de résistance au Tamiflu® (chez une enfant vietnamienne, *Le Monde* du 17 octobre). En revanche, « *le risque d'acquisition de résistances et de transmission secondaire interhumaine n'est pas négligeable, avec des conséquences dramatiques si la souche est facilement transmissible* » selon Jacques Reynes.

cependant, bien que certains clones isolés chez cette enfant vietnamienne étaient résistants au Tamiflu®, au niveau clinique, elle a bien répondu au traitement et est maintenant guérie.

Le zanamivir, commercialisé sous le nom de Relenza® et produit par le laboratoire GSK est un antiviral alternatif possédant le même mécanisme d'action que le Tamiflu®. Cependant des résistances croisées entre les deux molécules ont été rapportées.

La mise au point d'un vaccin pré-pandémique s'attaquant à la souche H₅N₁ peut apparaître aujourd'hui comme une priorité. Cependant, on ne peut pas produire un vaccin contre un virus qui n'existe pas encore ! En effet, actuellement, le virus actuel H₅N₁ n'est pas transmissible d'homme à homme, comme la grippe classique. Il doit muter ou se recombiner pour y arriver. Toutefois, il est possible de préparer le matériel nécessaire et d'anticiper sur la disponibilité des chaînes de production à grande échelle, avec des tests accélérés, mais on ne peut pas, à ce jour, produire un vaccin assurément efficace chez l'humain.

Par contre, on peut produire des virus pour les oiseaux (anti H₅N₁). Les délais nécessaires pour sa fabrication et la mise en œuvre d'une campagne de vaccination généralisée suscitent l'inquiétude de certains spécialistes qui prévoient, selon le pire des scénarios de l'OMS, une pandémie à l'origine de plus de 100 millions de morts à travers le monde. Mais là aussi, prudence : si la grande épidémie de 1918 a fait 50 millions de morts, les autres ont fait 2 millions et 1 million de morts.

Les systèmes sanitaires ayant une bien plus grande capacité à réagir, on irait plutôt vers une amélioration de la prise en charge stoppant l'épidémie ; cela grâce aux moyens actuels : antiviraux, vaccins développés à la hâte, mais aussi quarantaine, port de masques protecteurs, traitements prophylactiques pour les soignants...



VIH et désir d'enfants des enfants pour toutes

Rappelons le, depuis l'entrée en vigueur de l'arrêté du 10 mai 2001, les couples (hétérosexuels) séropositifs ou sérodifférents peuvent avoir accès à l'Assistance médicale à la procréation (AMP), afin de limiter les risques de transmission du VIH au/à la partenaire ou à l'enfant à naître. Si les techniques de l'AMP sont fiables et satisfaisantes en termes de résultats, il n'en demeure pas moins qu'il nous appartient encore aujourd'hui de veiller à ce que l'accès soit possible pour toutes, dans un délai raisonnable, des difficultés dans la prise en charge subsistant. Avant d'aborder les différents problèmes rencontrés, un bref rappel des critères d'accès s'impose.

Les critères d'accès

Pour pouvoir accéder à l'AMP, les couples doivent remplir un certain nombre de critères qui ont été posés par l'arrêté du 10 mai 2001. Ces critères leur sont rappelés lorsqu'ils rencontrent pour la première fois l'équipe du centre qui les prendra en charge. Cette première réunion permet également de faire le point sur les solutions possibles, lorsqu'un couple ne remplit pas, d'emblée, les différents critères susmentionnés.

Ils doivent remplir les conditions réglementaires d'accès à l'AMP :

- Couple hétérosexuel stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans.
- Evaluation du projet d'enfant au cours d'entretiens avec les psychologues de l'équipe.
- Le couple doit par ailleurs s'engager à avoir une sexualité systématiquement protégée.

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

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

- Avoir un suivi régulier, traité ou non, sans maladie évolutive.
- Avoir des CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents la prise en charge.
- Avoir une charge virale plasmatique stable, et qu'elle n'ait pas augmenté de plus de 0,5 log dans les quatre mois précédents.
- La femme doit être séronégative pour VIH dans les deux mois précédant la demande et au moment de la prise en charge. Elle aura par ailleurs un suivi sérologique à deux semaines, trois et six mois de grossesse et à l'accouchement.

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

- Avoir un suivi régulier, traitée ou non, sans maladie évolutive.
- Avoir des CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents la prise en charge.
- Avoir une charge virale plasmatique stable, et qui n'a pas augmenté de plus de 0,5 log dans les quatre mois précédents

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

Les problèmes

Si l'*arrêté du 10 mai 2001* a été incontestablement une avancée formidable pour la prise en charge médicale du désir d'enfant, des problèmes pour l'accès des couples aux techniques d'AMP demeurent.

Le premier problème que peuvent rencontrer les couples est lié à l'attitude de quelques médecins, heureusement peu nombreux, qui invoquent leur clause de conscience pour refuser l'accès à l'AMP (et plus précisément aux FIV et ICSI) aux femmes séropositives qui viennent les consulter. Cette situation de discrimination dans la prise en charge, qui existe actuellement à Toulouse et à Lyon, est inacceptable dès lors qu'elle porte atteinte au principe d'égalité dans l'accès aux soins et qu'elle peut conduire ces couples à prendre des risques inconsidérés. Ensemble avec Aides, nous avons donc dénoncé cette situation, auprès de la direction de ces hôpitaux et de la Direction générale de la santé (DGS) et nous leur avons demandé de prendre les mesures nécessaires afin de rétablir l'égalité dans la prise en charge. Seule la DGS a, pour l'instant, officiellement réagi et, le 26 juillet 2005, a adressé aux différents centres un rappel de la réglementation et les a invité à prendre les mesures nécessaires pour remédier aux problèmes (*circulaire DGS/DHOS/2B/E2/2005/352 du 26 juillet 2005*). Si, dans un avenir proche, ces situations ne sont pas réglées, nous n'hésiterons pas à mettre les établissements hospitaliers concernés face à leur responsabilité.

La deuxième série de problèmes est davantage d'ordre matériel, financier et géographique. Le nombre de centres français qui proposent l'accès à l'AMP est encore limité et concentré dans certaines régions de France. Ceci a en particulier pour conséquence l'engorgement des centres parisiens qui ne peuvent plus faire face aux nombreuses demandes, dans un délai raisonnable. Outre l'ouverture de nouveaux centres, en particulier dans le Nord de la France, il est donc nécessaire d'augmenter les moyens financiers dont disposent ces centres, et en particulier, l'hôpital Cochin, centre précurseur dans la prise en charge des couples sérodifférents ou séropositifs. Sur interpellation des associations, il semblerait que l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) soient conscientes des difficultés matérielles que rencontrent les centres et qu'il est prévu de prévoir une augmentation budgétaire en 2006 – affaire à suivre...

La troisième difficulté réside davantage dans le fait que les critères, qui ont été inscrits par l'*arrêté du 10 mai 2001*, sont trop stricts et apparaissent désormais inappropriés pour une prise en charge des couples sérodifférents et séropositifs. Il faudrait donc initier un processus de révision de l'*arrêté*, afin de réfléchir en particulier sur l'ouverture des techniques aux personnes séropositives au VIH-2 ou à celles qui ont un seuil de CD4 inférieur à 200 ou encore sur les modalités d'évaluation de l'activité qui serait réellement effectuée par les centres. Dans cette optique, nous avons sollicité, avec Aides, l'Agence de biomédecine afin qu'elle mette en place un groupe de travail et de réflexion. Et nous espérons être associé à cette réflexion, si elle devait être initiée.

Enfin, il serait souhaitable qu'une réelle campagne d'information soit mise en place : trop de couples (et de médecins) ignorent encore aujourd'hui l'existence des techniques d'AMP et des différents centres qui les proposent. Pour toute information sur les centres qui proposent actuellement l'accès à l'AMP, contactez nous : traitements@actupparis.org.

fécondation *in vitro*. technique d'assistance à la procréation. après stimulation hormonale, il est réalisé un prélèvement d'ovules, puis un contact avec les spermatozoïdes. les embryons ainsi obtenus sont transférés dans l'utérus.

intracytoplasmic sperm injection; technique d'assistance à la procréation, par fécondation *in vitro*. il s'agit de l'injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovule. la congélation des embryons obtenus est possible.



Quand le VIH nous fiche les glandes...

Aujourd'hui, dans le cadre de l'infection par le VIH, les malades sont de plus en plus fréquemment confrontés à des difficultés médicales qui semblent liées « à la durée de la maladie » et paraissent imputables à une toxicité à long terme des traitements antirétroviraux et/ou à la présence du VIH dans l'organisme.

Au cours de la journée de réflexion scientifique organisée par le TRT-5, le 1^{er} avril 2005, dont le thème était « *le corps malmené par le VIH et les traitements* », plusieurs clinicienNEs impliquéEs dans la prise en charge de personnes vivants avec le VIH, se sont succédéEs autour de tables rondes, pour aborder les différentes atteintes sur l'organisme, de ce virus et des traitements antirétroviraux.

Voici rapportés, les témoignages de clinicienNEs présentEs au cours de cette journée, traitants de différents problèmes endocriniens, tels que le diabète insulino-résistant, la ménopause précoce, les troubles hormonaux dans les dysfonctions sexuels, ainsi que les troubles thyroïdiens. Vous pouvez retrouver l'ensemble du programme de cette journée ainsi que les diapositives des intervenantEs sur le site du TRT-5, à l'adresse suivante : www.trt-5.org

Diabète et VIH.

Dr David Zucman, Réseau ville-hôpital Val de Seine, Hôpital Foch (Suresnes)

“ Nous parlons bien souvent de diabète quand la glycémie (quantité de glucose dans la sang) à jeun est supérieure à 2 g/l ; or il faudrait s'en inquiéter bien plus précocement quand la glycémie à jeun atteint 1,25 g/l, et dès ce stade, parler de « diabète ». Il est possible de parler de pré-diabète, quand la glycémie se situe légèrement au-dessus de 1,10 g/l, soit une valeur très proche de la normale qui est à 1 g/l. Quand le diabète est avéré, avec une glycémie franchement supérieure à 2 g/l, il y a des signes cliniques tels qu'une polyurie (uriner en grande quantité), polydipsie (soif importante), polyphagie (faim permanente), amaigrissement... Afin de dépister de manière plus formelle, ces troubles du métabolisme, il devrait être proposé plus systématiquement, quand la glycémie se trouve déjà à un taux même légèrement supérieur à la normale, une épreuve appelé « charge en glucose » qui est en fait une hyperglycémie provoquée par voie orale. Cela permet de dépister un pré-diabète, par absorption défectueuse du glucose, après une charge en sucre. De plus en plus de patients traités, développent ce type de diabète, ce qui était assez rare avant l'ère des trithérapies. Après 2 années de prise d'antirétroviraux, on note que 5 à 10% des patients développent un diabète. C'est donc un problème iatrogène. Quand sera-t-il après 15 ans de traitement ? Il faut donc à chaque bilan, que le médecin surveille la glycémie à jeun. Le diabète accroît le risque cardiovasculaire, avec l'élévation de triglycérides. Après une dizaine d'années de diabète, celui-ci peut entraîner des cécités par atteinte de la rétine, des neuropathies, des troubles de la fonction rénale.

Parmi les causes de ce diabète :

Les inhibiteurs de protéase, ainsi que inhibiteurs nucléosidiques, des études ont démontré qu'ils provoquent cette insulino-résistance. Les facteurs génétiques (predisposition). L'âge. L'hépatite C, même hors co-infection. Les pancréatites médicamenteuses ou alcooliques.

Afin de prévenir l'apparition de ce type de diabète, par insulino-résistance :

Il est conseillé de choisir des molécules antirétrovirales parmi les moins diabétogènes, dépister le plus rapidement possible ces troubles du métabolisme, limiter son alimentation en sucres rapides, faire un minimum d'exercice physique, marche...

Une fois installé :

Il faut traiter, et informer le plus possible le patient par une éducation thérapeutique qui lui permet de mieux comprendre sa maladie ; et par cette meilleure connaissance, de lui donner les moyens de pouvoir contrôler les variations de la glycémie. Parmi les traitements oraux : la metformine, les sulfamides hypoglycémisants, et les glitazones ; ils sont utilisés dans le cas d'un diabète gras, non-insulino-dépendant. Il faut parfois avoir recours à des injections d'insuline lorsque sa production par le pancréas est insuffisante. Il y a nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire : infectiologue, diabétologue, cardiologue, diététicienne, psychologue... ”

Ménopause et VIH : faut-il traiter ?

Dr Isabelle Heard, service d'immunologie clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)

“ La ménopause est définie par l'arrêt des règles depuis au moins un an, associé à un ensemble de manifestations cliniques : bouffées de chaleur, prise de poids et une atrophie des muqueuses génitales pouvant s'expliquer par un « vieillissement » des ovaires ; l'ovaire cesse de fabriquer des œstrogènes (oestradiol), ce qui entraîne l'augmentation des hormones hypophysaires FSH (folliculo-stimulante) et LH (lutéinisante). Dans la population générale, la ménopause survient entre 50 et 55 ans. La séropositivité ne semble pas avancer l'âge de la ménopause, contrairement à une théorie avancée. L'âge moyen de la ménopause des femmes séropositives est de 51 ans, d'après une compilation d'études. Mais d'autres facteurs rentrent en ligne de compte. Dans une étude comprenant 761 femmes, seulement 8% (52) avaient semble-t-il une ménopause précoce. Après dosage de la FSH, seulement 2 femmes dans ces 8% avaient effectivement une ménopause précoce. (ces 2 femmes étaient toxicomanes).

Avant la ménopause, les femmes sont mieux protégées du risque cardio-vasculaire (du fait de leurs hormones) que les hommes. A la ménopause, les femmes rejoignent les hommes en terme de risque coronarien et le risque d'ostéoporose devient plus important pour la femme. De plus, nous savons que les femmes séropositives sous HAART, ont un risque accru de problèmes cardiovasculaires, et d'ostéoporose par rapport aux femmes séronégatives. Jusqu'à il y a 4 ans, on pensait que le traitement hormonal substitutif (THS) protégeait les femmes ménopausées des accidents cardiovasculaires et de l'ostéoporose. Puis une série d'études publiées, de grande envergure, dans la population générale, ont démontré que le THS n'est pas si bénéfique que ça, il serait même délétère. Le risque coronarien est augmenté, surtout si le LDL cholestérol est augmenté. Le risque de cancer du sein est augmenté, surtout si le THS est pris plus de 5 ans et il y a 2 à 3 fois plus de risque de maladies veineuses thromboemboliques. Pour les femmes séropositives, qui ont déjà un risque cardiovasculaire élevé dû à l'infection par le VIH et les traitements, le THS représente donc un sur-risque coronarien, que ce soit le THS standard (oestroprogestatif) ou les œstrogènes seuls. Le seul effet bénéfique du THS serait sur la prévention de l'ostéoporose et du tassement vertébral, mais il n'améliore pas l'ostéoporose avancée.

Les femmes séropositives ne confiant pas toujours à leur gynécologue, leur statut sérologique, elles reçoivent le THS sans en connaître les risques. Il faut donc étudier chaque cas en fonction de la balance bénéfique/risque et en informer les femmes séropositives. ”

Place des troubles hormonaux dans les dysfonctionnements sexuels.

Dr Francis Lallemand, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

“ Dans le cadre de l'infection à VIH, il existe une forte prévalence des troubles sexuels, de 20 à 60% selon les études, avec davantage de données sur les homosexuels et les bisexuels. Ces troubles concernent la libido, l'érection et l'éjaculation, et sont donc des sujets difficiles à aborder en consultation. Ces problèmes semblent d'autant plus marqués que la dégradation de l'état clinique est avancé. Après un passage en revue de la littérature scientifique (pauvre, une dizaine d'études), on voit que les données et les résultats sont souvent contradictoires. Il est à regretter que les répercussions psychiques sur l'individu de l'infection à VIH, ainsi que le retentissement sur l'observance au traitement, la relation à l'autre dans sa crainte de transmettre le virus, n'aient pas été évalués, au cours de ces études.

Le plus souvent, les taux d'hormones sexuelles (prolactine, testostérone, FSH, LH) sont dans les normes. Les patients en « wasting syndrom » (ou cachexie : amaigrissement important), ont une baisse plus marquée de la testostérone, et une correction de cet hypogonadisme entraîne une amélioration de la libido, de la masse musculaire et de la dépression. Mais en dehors de ces cas d'hypogonadisme prouvés par des dosages hormonaux, les troubles sexuels seraient plus corrélés avec l'âge, l'ancienneté de la contamination, la prise d'anti-protéases, la durée de prise des traitements, la lipodystrophie et la dépression. Les hommes peuvent aussi avoir un taux trop élevé d'hormones « féminines » (17 bêta oestradiol, prolactine). Devant des troubles sexuels et/ou des symptômes évocateurs de l'hypogonadisme (fatigue, amaigrissement, dépression, baisse de la libido), il est souhaitable de vérifier les taux hormonaux, de savoir s'il y a ou non des érections matinales et d'essayer d'identifier la possible dépression psychologique (les antidépresseurs étant générateurs de « pannes sexuelles »). Les corrections de l'hypogonadisme se font par de l'Androtardyl® en intramusculaire.

Dans la majorité des cas, ces dysfonctionnements sexuels sont plus d'origine psychologique, liés au vécu souvent difficile de la séropositivité et à la prise de traitement. Le traitement pris tous les jours rappelle la séropositivité, la contamination possible de son partenaire.

Des espaces de consultations spécifiques traitant des troubles sexuels doivent être créés. Les traitements pour les troubles sexuels existent (Viagra®, Cialis®, Levitra®, Uprima®, les injections intra caverneuses).

Il est à noter que certaines associations médicamenteuses sont à déconseiller, tel que Viagra-Norvir, qui peut occasionner un temps d'érection trop long, voire un priapisme !

Les traitements ont chacun leurs avantages et leurs inconvénients et comme pour les traitements VIH, il faut trouver celui qui convient le mieux à chaque personne. ”

Les dysfonctionnements thyroïdiens au cours de l'infection à VIH

Dr Bruno Fève, Hôpital Bicêtre (Kremlin-Bicêtre)

“ La thyroïde est une glande endocrine. Elle produit des hormones thyroïdiennes T3 et T4, qui ont de nombreux effets sur le métabolisme, la croissance, le poids, l'humeur, le sommeil. La production de ces hormones est stimulée par une hormone hypophysaire, la TSH (la thyroestimuline). Il y a un système de rétro-contrôle, la T3 va exercer un contrôle régulateur sur l'hypophyse pour freiner ou augmenter la TSH selon les besoins. Lors des troubles thyroïdiens, la montée ou la baisse de la TSH sera le premier signe biologique, avant l'apparition de symptômes cliniques. Dans le cas d'une hypothyroïdie, on note une augmentation de la sécrétion de TSH, ainsi qu'une baisse des hormones thyroïdiennes T3 et T4. Dans le cas d'une hyperthyroïdie, il y a une baisse de la TSH, accompagnée d'une élévation des T3 et T4. En plus du dosage de ces hormones, il est parfois nécessaire de doser les anticorps (anti-TPO et anti-TG), responsables le plus souvent d'hypothyroïdie auto-immune, dirigés contre certaines protéines de la thyroïde. Au contraire, dans certains cas d'hyperthyroïdie, il y a des anticorps « anti-récepteurs de la TSH » qui vont induire une augmentation des T3 et T4, ainsi qu'une diminution du TSH, qui vont signer le diagnostic de la maladie de Basedow, traitée par des anti-thyroïdiens de synthèse. Dans ce cas, la scintigraphie thyroïdienne sera l'examen clef.

Avant les trithérapies, on voyait des thyroïdites destructives lors de certaines infections opportunistes (pneumocystose, cytomegalovirus), donnant soit des hypothyroïdies, soit des hyperthyroïdies. Maintenant, c'est surtout lors du traitement de l'hépatite C des patients co-infectés que l'on peut voir des dysfonctionnements (soit hypo, soit hyperthyroïdies) dus à l'interféron. Les experts pensent que ces problèmes thyroïdiens surviennent surtout chez des personnes prédisposées et qu'il faut essayer de les détecter avant le traitement par des dosages d'anticorps spécifiques. Si les anticorps, anti-TPO (anti-thyroperoxydase) et anti-Tg (anti-thyroglobuline), sont positifs et élevés, le risque de développer une hypothyroïdie sera 10 fois plus élevé. Pendant le traitement de l'hépatite, il faut doser la TSH tous les 2 ou 3 mois, explorer et traiter en fonction des symptômes et des dosages. Les dysfonctionnements peuvent varier dans le temps pour un même patient, même après le traitement.

Plus rarement, on peut voir des dysthyroïdies (hypo ou hyperthyroïdies) lors de la restauration immunitaire (lorsque les CD4 remontent avec les traitements antirétroviraux), voire même à distance, un ou deux ans après cette restauration. Il faut donc parfois penser, dès l'apparition de certains signes cliniques, à des causes thyroïdiennes, en dosant les T3, T4, TSH ainsi que certains anticorps, de manière régulière. ”

Lipoatrophies et méthodes de complements





Dans la longue liste des effets secondaires associés au traitement de l'infection par le VIH, il en est un qui occupe une place un peu particulière : la lipoatrophie. La disparition de la graisse sous-cutanée peut affecter différentes parties du corps telles que les avant bras, les jambes – où elle peut faire ressortir les veines, on parle alors de muscles d'athlète - et les fesses. La lipoatrophie peut également siéger au niveau du visage, atteignant les joues - disparition des boules de Bichat - les tempes ainsi que le tour des yeux. Si des vêtements permettent de masquer, tout au moins dans certaines situations, la perte de graisse affectant jambes, bras et fesses, pour le visage, c'est une autre histoire...

Ainsi la lipoatrophie qui va d'un début de creusement des joues dans les cas les plus légers, à une situation où l'on distingue le contour des os du crâne, peut constituer un véritable stigmate pour les personnes atteintes. La lipoatrophie contrarie un secret qu'on désire conserver, celui du virus qui a investi son propre corps. Des regards un peu insistants échangés dans la rue ou le métro peuvent au quotidien renvoyer à sa propre maladie. La lipoatrophie met à mal l'image de soi, elle est source d'angoisse. En rendant le regard des autres difficile à supporter, elle peut fragiliser socialement en isolant la personne de sa famille, de ses amiEs, en lui faisant perdre son emploi ou en constituant un obstacle à la recherche d'un travail. C'est dire si des solutions sont nécessaires pour corriger au mieux cet effet secondaire qui peut se révéler être un véritable handicap.

Dans ce dossier, vous trouverez tout d'abord quelques informations d'ordre épidémiologique et sur les facteurs influençant la survenue de la lipoatrophie mais aussi plus généralement la lipodystrophie et les altérations métaboliques, puisque ces trois types d'effets secondaires sont étroitement liés. Quelques informations sur les mécanismes biochimiques de la lipoatrophie/lipodystrophie sont ensuite présentées. Le paragraphe suivant est consacré aux méthodes, autres qu'esthétiques, permettant de limiter avec plus ou moins de succès la survenue ou l'aggravation de la lipoatrophie/lipodystrophie. La suite de ce dossier est consacrée à trois méthodes de restauration de volume permettant de corriger la lipoatrophie faciale. Un premier paragraphe est consacré au New-Fill® dont le remboursement a été notifié au début de 2005. Vous y trouverez notamment certaines informations pratiques. Les deux paragraphes suivants sont consacrés à l'autogreffe adipeuse et au Bio-Alcamid, deux autres techniques alternatives au New-Fill®. Une comparaison de différents aspects de ces trois techniques clôt ce dossier.

Données épidémiologiques, lien avec les altérations métaboliques et facteurs associés

Une étude publiée en 2002 portant sur 614 personnes vivant avec le VIH issue de la cohorte APROCO (Agence nationale de la recherche sur le sida-EP11), indiquait qu'environ 60 % d'entre elles présentaient au moins un signe de lipodystrophie. De plus, un syndrome mixte était plus fréquent qu'un syndrome isolé de lipoatrophie périphérique ou d'accumulation de graisse localisée, et la prévalence de lipodystrophie ne différait pas entre le 12^{ème} et le 20^{ème} mois. Les symptômes les plus fréquemment observés étaient une augmentation du tour de taille, une atrophie faciale, la proéminence de certaines veines du corps - en particulier au niveau des jambes - et enfin une atrophie musculaire et/ou grasseuse au niveau des membres inférieurs et supérieurs et/ou des fesses. L'étude s'est également intéressée aux liens pouvant exister entre lipodystrophie et altérations métaboliques telles que troubles de la glycémie et hypercholestérolémie. Ainsi observait-on l'apparition d'un diabète dont la prévalence était plus importante à 20 mois - puisque qu'atteignant 8% des personnes - qu'à 12 mois où seulement 3% des patientEs étaient touchéEs. Une hypertriglycéridémie ou une hypercholestérolémie était constatée, respectivement chez 30% et 57% des personnes incluses dans l'étude. Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie étaient simultanément observées chez presque 20% des patientEs. L'absence de lipodystrophie et d'altération métabolique était constatée chez près de 20% des personnes participant à l'étude, alors que la présence d'une lipodystrophie ou d'une altération métabolique isolée était observée, respectivement chez 20% et presque 50% des patientEs. Par ailleurs, les altérations métaboliques étaient plus fréquentes chez les personnes présentant une lipodystrophie. Ainsi, alors que la prévalence des altérations de la glycémie touchait 16% des personnes n'ayant pas de symptôme de lipodystrophie, elle atteignait respectivement 25% chez les personnes ayant de 1 à 3 symptômes et 28% chez les patientEs ayant plus de 4 symptômes. La prévalence de l'hypercholestérolémie était respectivement de 48%, 62% et 62% dans chacun des trois groupes précédents. L'étude a également permis de cerner un certain nombre de facteurs associés aux lipodystrophies et qui peuvent également être reliés aux altérations métaboliques. Par exemple, l'atrophie périphérique est plus fréquente chez les personnes plus âgées et chez celles ayant une durée d'exposition cumulée à la stavudine plus importante. L'accumulation locale de graisse se rencontre plus volontiers chez les personnes ayant eu une variation importante du taux de lymphocytes CD4⁺ entre le début de leur prise en charge médicale et la période de l'étude et chez les patientEs exposéEs au saquinavir et ceux ayant une durée d'exposition importante à la lamuvidine. Un syndrome mixte - à la fois accumulation de graisse et lipoatrophie - est plus fréquent parmi les personnes traitées au saquinavir ou longuement exposées à la stavudine. Le sexe masculin est un facteur associé uniquement à la lipoatrophie périphérique, probablement en raison d'un mécanisme hormonal ou bien parce que la graisse corporelle est moins localisée de façon périphérique chez l'homme de telle sorte qu'une diminution de celle-ci est plus facilement repérée.

A retenir

L'étude sida-EP11 montre chez les personnes vivant avec le VIH sous multithérapie, une forte prévalence de lipodystrophie et d'altérations métaboliques. Ces altérations métaboliques étaient présentes dès 12 mois après l'initiation d'une thérapie comportant un inhibiteur de protéase et étaient plus communes chez les personnes atteintes de lipodystrophie. L'âge est un facteur associé aux lipodystrophies ainsi qu'aux altérations métaboliques, alors que d'autres facteurs, tels que l'indice de masse corporelle, le taux de lymphocytes CD4⁺ et le type d'inhibiteurs de la transcriptase inverse ou de la protéase utilisés en multithérapie, dépendent du type de lipodystrophie. L'étude confirme que l'exposition à la stavudine est systématiquement associée à une lipoatrophie.



Origine de la lipodystrophie / lipoatrophie induite par les antirétroviraux

Les mécanismes conduisant à l'apparition d'une lipodystrophie/lipoatrophie, conséquence d'une multithérapie, sont très complexes et à l'heure actuelle imparfaitement connus. Rappelons que le tissu adipeux est constitué de cellules différenciées, notamment spécialisées dans le stockage de la graisse sous forme d'acide gras. On a recensé plusieurs altérations morphologiques et moléculaires inter-dépendantes affectant le tissu adipeux de personnes vivant avec le VIH atteintes de lipoatrophie. Ainsi, le traitement antirétroviral, en particulier les inhibiteurs de protéase et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, agissent en diminuant l'expression de **facteurs de transcription** des adipocytes tels que PPAR- γ , SREBP-1 et C/EBP- α et altèrent la production de marqueurs insulino-sensibles des adipocytes tels que la sous-unité b du récepteur de l'insuline et Akt/PKB. Ces médicaments contrarient aussi l'expression d'adipokines, cytokines produites par le tissu adipeux, telles que TNF α , interleukine IL-6, adiponectine et leptine. Il en résulte l'inhibition de la différenciation, c'est-à-dire la maturation, des adipocytes, l'apparition d'une insulino-résistance et une **apoptose**, conduisant finalement à la lipoatrophie. Tous ces troubles, associés à une libération d'acides gras par le biais d'un tissu adipeux insulino-résistant, pourraient être impliqués dans l'ensemble des altérations métaboliques et dans l'insulino-résistance observée chez les personnes vivant avec le VIH souffrant de lipodystrophies.

protéines s'accrochant à un gène pour moduler sa transcription en ARN messager.

mécanisme actif de mort cellulaire programmée.

A retenir

Par un mécanisme complexe et encore mal connu, les ARV inhibent la différenciation des adipocytes, provoquent l'apparition d'une insulino-résistance et favorisent la mort cellulaire programmée, avec à la clef la survenue d'une lipoatrophie.

Changement de traitement

Afin d'interrompre, voire d'inverser, le phénomène de lipodystrophie/lipoatrophie souvent associé à la prise d'un inhibiteur de protéase (IP) ou de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) comme la stavudine, un certain nombre de stratégies de remplacement - switching en anglais - d'ARV ont été testées. Les données les plus complètes nous viennent de MITOX, un essai clinique ayant pour but d'étudier l'impact du remplacement d'un INTI par l'abacavir sur la graisse des membres supérieurs et inférieurs. Le remplacement de la zidovudine ou de la stavudine par l'abacavir a conduit au bout de 24 semaines à une augmentation de graisse aux niveaux des jambes et des bras de 11%, soit 0,4 kg. Hélas, ce changement est cliniquement sans effet. En revanche, à 104 semaines, l'augmentation de graisse était passée à 35% avec, cette fois-ci, un effet notable en terme clinique. Cependant, le bénéfice potentiel apporté par un tel changement de traitement doit être mis en balance avec le risque d'apparition de nouveaux effets secondaires associés à l'ARV de remplacement. Par exemple, dans l'étude MITOX, 10% des personnes ayant changé pour abacavir ont développé un syndrome d'hypersensibilité.

En plus du remplacement d'un ARV par un autre, un certain nombre d'études ont tenté de sélectionner un ou des traitements proposés en première intention, évitant l'utilisation de INTI. Ainsi, dans un essai clinique randomisé portant sur 262 personnes, celles prenant un traitement à base de ténofovir/lamivudine présentaient, après 96 et 144 semaines, une masse graisseuse au niveau des jambes et des bras significativement plus importante que celles ayant pris le traitement à base de stavudine/lamivudine. Par conséquent, ce type de stratégie peut permettre de retarder l'apparition de la lipoatrophie. Une autre approche consisterait à utiliser des médicaments capables d'empêcher l'apparition du phénomène de lipoatrophie. C'est le cas des molécules de la classe de la thiazolidinedione, **ligand** du récepteur PPAR γ , actuellement indiqué dans le traitement du diabète. Malheureusement, et bien qu'une petite étude portant sur l'effet de la rosiglitazone sur la masse graisseuse au niveau des bras et des jambes ait semblé prometteuse, un essai clinique contre placebo de 48 semaines s'est révélé décevant. Cet échec souligne l'étiologie multifactorielle de la lipoatrophie et la difficulté qu'a cet effet secondaire à être enrayé par un seul médicament.

molécule se fixant spécifiquement au récepteur pour l'activer.

Une approche thérapeutique alternative pourrait venir de l'emploi de metformine, d'hypolipémiant, d'hormones de croissance et plus récemment de pause thérapeutique. Par exemple, la metformine, un normoglycémiant, permet de réduire l'accumulation de graisse intra-abdominale, mais aggrave la lipoatrophie périphérique. Ni le gemfibrozil, utilisé dans le traitement de l'hypertriglycéridémie, ni la pravastatine, un hypolipémiant, n'améliorent la lipoatrophie et de plus, ils n'ont qu'un effet limité sur les triglycérides et le cholestérol. Enfin, bien que l'hormone de croissance puisse être effective pour réduire l'accumulation de graisse intra-abdominale, une étude a montré que son utilisation était associée à plusieurs effets secondaires, notamment une insulino-résistance et l'aggravation de la lipoatrophie. Au contraire, une autre étude, portant sur 31 personnes suivies sur 12 semaines, faisait apparaître une diminution de la lipoatrophie ainsi qu'une réduction de la graisse viscérale sans effets secondaires sur la glycémie ou le cholestérol. Bien sûr, des études incluant un plus grand nombre de personnes sur une durée plus importante sont indispensables pour préciser le rôle de l'hormone de croissance sur cet effet secondaire.

A retenir

Obtenir la régression d'une lipoatrophie apparaît difficile et est souvent un processus incomplet. Il semble donc plus prudent d'éviter, tant que faire se peut, l'apparition de cet effet secondaire, plutôt qu'essayer de le combattre une fois qu'il s'est installé. De nouvelles recherches sur l'effet lipotoxique - c'est à dire la toxicité pour les graisses - à long terme des ARV sont nécessaires afin de savoir s'il est réaliste de vouloir empêcher la survenue de la lipoatrophie. L'utilisation de combinaisons d'ARV limitant l'apparition de lipoatrophies semble une bonne stratégie, bien que limitée par le phénomène de résistance virale.

Principe d'une méthode de restauration de volume par voie transcutanée

La peau est constituée de trois tissus différents superposés. De l'extérieur vers l'intérieur, on rencontre tout d'abord l'épiderme dont la surface est formée de cellules mortes kératinisées qui desquament. Son épaisseur est faible, de l'ordre du millimètre et varie selon les parties du corps. L'épiderme, qui se compose de 5 couches cellulaires superposées, n'est irrigué par aucun vaisseau sanguin. En revanche, il contient de nombreuses terminaisons nerveuses. Vient ensuite le derme, tissu de soutien qui assure à la fois la solidité et l'élasticité de la peau. Il est traversé par les vaisseaux sanguins et les nerfs et sert d'ancrage aux glandes sudoripares, responsable de la sudation, aux poils aux glandes sébacées et aux ongles. A l'intérieur du derme, on distingue les dermes superficiel et moyen, situés immédiatement sous l'épiderme, ainsi que le derme profond ou chorion qui occupe les 4/5 de la hauteur du derme. La couche la plus profonde est l'hypoderme, matelas graisseux et réserve énergétique, moulé sur les muscles sous-jacents. En cas de lipoatrophie c'est la graisse de l'hypoderme qui disparaît de façon plus ou moins importante et donne un aspect caractéristique émacié. On dit aussi que le « visage prend l'ombre ». Les méthodes de restauration de volume viseront donc à remplacer, par exemple de façon naturelle grâce à l'injection de graisse autologue prélevée sur une autre partie du corps de la personne, le matelas de graisse ayant plus ou moins disparu. Des produits artificiels, New-Fill® - en provoquant l'épaississement de la peau - et maintenant Bioalcamid®, une endoprothèse, combleront le vide laissé par la disparition de la graisse.

New-Fill® (acide polylactique) Mécanisme d'action et études cliniques

Des injections d'acide polylactique dans le derme profond augmentent le nombre de fibroblastes, cellules du tissu conjonctif impliquées dans les fonctions de soutien, de mouvement, de réponse immunitaire, de croissance et qui sécrètent les composés de la matrice extracellulaire : laminine, fibronectine, collagène... et les protéines du tissu conjonctif. L'injection de New-Fill® stimule la production de collagène, principale protéine dans le corps humain présente dans le derme. L'épaississement obtenu est aussi probablement dû à un phénomène de fibrose induite par le produit. L'acide polylactique connaît de nombreuses applications dans le domaine médical, par exemple pour faciliter l'injection sous cutanée ou intramusculaire de médicament, pour les implants osseux et matériaux de suture pouvant être dissous, et dans le domaine de la cosmétique depuis plus de dix ans. New-Fill® est un produit d'emploi sûr, inerte d'un point de vue immunologique, biodégradable et biorésorbable après 2 à 3 années. Il est totalement éliminé de l'organisme sous forme de dioxyde de carbone sans laisser de métabolite actif dans l'organisme. De plus, il est supposé demeurer actif au-delà de sa période de présence dans le derme.

Cependant, l'effet de New-Fill®, même s'il persiste au moins 2 ans, n'est pas définitif et de nouvelles séries d'injections peuvent être nécessaires chez certaines personnes. D'autre part, l'acide polylactique ne permet pas de restaurer la masse graisseuse perdue au site d'injection, mais accroît plutôt l'épaisseur du derme principalement en augmentant le nombre de fibroblastes et ultérieurement par le dépôt de fibre de collagène. Ce mécanisme d'action offre l'avantage que le nouveau tissu ainsi formé ne sera pas perdu en cas de progrès de la lipoatrophie. En revanche, il n'est pas fait pour les autres parties du corps lorsqu'elles sont affectées par cet effet secondaire.

Plusieurs essais cliniques ont permis de montrer le rôle bénéfique de New-Fill® dans la correction de la lipoatrophie faciale. Citons une étude d'une durée de 24 semaines incluant 30 personnes, 28 hommes et 2 femmes, vivant avec le VIH et traitées en moyenne depuis 80 mois par une thérapie à base de INTI et 44 mois par un traitement comportant un IP. Ces personnes ont reçu trois injections de 4-5 ml de New-Fill® au 1^{er} jour et aux 2^{ème} et 4^{ème} semaines. A la 12^{ème} semaine, une augmentation moyenne de l'épaisseur de la peau de 4-5 mm était notée et persistait au moins 18 semaines après la dernière injection. Aucun effet de l'injection d'acide polylactique sur le taux de lymphocytes CD4⁺ ou sur la charge virale n'a été observé.

En pratique

Un long travail de lobbying mené par les associations de lutte contre le sida, réunies au sein du groupe inter-associatif TRT-5, a permis d'obtenir le remboursement de New-Fill® lorsque celui-ci est prescrit en indication du traitement de la lipoatrophie chez les personnes vivant avec le VIH sous multithérapie. Le décret précise également qu'il s'agit d'une cure de 5 séances espacées chacune d'au moins un mois. Le tarif de remboursement, paru au journal officiel du 15 février 2005, est fixé à 295 euros. Toutefois, le prix de vente aux pharmacies d'officine par le laboratoire Sanofi-Aventis, qui commercialise New-Fill®, demeure libre. Par conséquent, une pharmacie de ville pourra, en fonction de la marge bénéficiaire qu'elle vise, vendre New-Fill® au prix qui lui convient. La plus grande vigilance est donc de rigueur. Il est indispensable de s'assurer que son prix est effectivement de 295 euros, avant toute commande à la pharmacie. Dans le cas contraire, il ne faut pas acheter le produit et si possible signaler tout écart aux associations. Il y a actuellement environ 130 praticienNEs forméEs à l'injection de New-Fill®, mais seulement un petit nombre d'entre eux/elles réalisent effectivement cette intervention.

Votre médecin, s'il ou elle est rigoureuxSE, devrait avant tout vous poser un certain nombre de questions relatives à votre peau : avez-vous eu de l'acné ? Une dermatite séborrhéique ? De l'herpes ? Des cicatrices ? Comment votre peau réagit-elle au soleil ? Etes-vous fortement allergique aux piqûres d'insecte ? Avez-vous des problèmes neurologiques type paralysie faciale ? En tout état de cause, tout ce qui diminue la souplesse de la peau peut gêner la réussite de l'intervention. Les flacons qui vous seront remis contiennent en fait une poudre que le/la médecin devra mettre en solution par addition d'eau, au moins deux heures avant de procéder à l'injection. La quantité d'eau ajoutée est fondamentale. Effectivement, il faut en mettre suffisamment afin d'obtenir une préparation dont la viscosité soit telle qu'elle permette une bonne répartition du produit lors de l'injection et surtout qu'elle ne provoque pas l'apparition de nodules disgracieux. CertainEs praticienNEs vont, en plus de l'eau, ajouter un anesthésique local, la lidocaïne, qui permet de réduire la douleur qui peut accompagner l'injection. Une autre possibilité pour éviter la sensation de douleur consiste à appliquer, une demi-heure avant l'injection une crème type EMLA®, contenant également de la lidocaïne. À la fin de la séance, il est souhaitable de mettre un peu de glace au niveau des zones d'injection. Il sera ensuite recommandé de masser 1 à 2 minutes, matin et soir, pendant une semaine à l'aide d'une crème à l'arnica. À l'issue de l'injection, la personne va observer un gonflement au niveau de la zone d'injection qui va s'estomper au bout de 48h environ. Bien que parfaitement normal, cela peut surprendre surtout lors de la première séance d'injection. Il peut également apparaître un hématome qui se résorbera plus ou moins vite, il est dû au traumatisme provoqué par les piqûres. Dans l'idéal, votre médecin vous proposera un suivi, avec photographie – normalement

gratuite - et questionnaire visant à apprécier votre degré de satisfaction. L'injection peut être effectuée au niveau des joues, 4 à 5 mL par joue, selon la sévérité de la lipoatrophie. Elle peut aussi être réalisée au niveau de la tempe et autour des yeux, la quantité injectée est alors de 0,4 ml environ - quelques gouttes en somme - et le résultat est plus long à obtenir que pour les joues. La cure comporte de 3 à 8 séances nécessitant pour chacune d'elle 1 à 2 ampoules, c'est à dire un kit, selon la sévérité de la lipoatrophie. Les effets indésirables parfois constatés à l'issue d'une injection sont : petites grosseurs, hématomes et exceptionnellement paralysie faciale. Deux autres effets secondaires imposant l'arrêt de la cure peuvent être rarement observés, il s'agit de la vascularite régressive et du granulome inflammatoire - nodule rouge inflammatoire. La durée d'efficacité du produit est de une à trois années. Un retour à une lipoatrophie peut être constaté. Bien sûr le produit de comblement ne changera pas l'aspect de la peau (taches brunes, cicatrices dues à une acné antérieure, couperose). Si une cure de 4 à 6 séances d'injection de New-Fill® ne donne pas de résultat satisfaisant, l'emploi d'une autre méthode de correction de la lipoatrophie doit être envisagé.

A retenir

Bénéficiant depuis peu d'une prise en charge par l'assurance maladie, et technique particulièrement légère car ne nécessitant pas d'hospitalisation, New-Fill® est une excellente méthode de correction de la lipoatrophie faciale. Le résultat n'est pas immédiat : il faut une cure de 5 séances espacées d'un mois; de plus, certaines lipoatrophies sévères ne répondent pas à ce traitement.

AUTOGREFFE ADIPEUSE OU LIPOSTRUCTURE (COLEMAN)

Une autre méthode de restauration de volume par voie transcutanée, ne nécessitant pas de chirurgie lourde telle qu'ouverture de la peau afin de glisser une prothèse, est l'autogreffe adipeuse. Cette technique consiste à prélever, sous anesthésie générale, un volume de graisse, généralement au niveau de l'abdomen, et, après centrifugation, à le ré-injecter au niveau de la zone du visage présentant une lipoatrophie. Il s'agit d'une greffe adipocytaire consistant à effectuer une sorte de « maillage » sous la peau et non pas simplement à injecter une boule de graisse. Ce maillage permet d'obtenir une bonne revascularisation de la graisse injectée de façon à ce que la greffe « prenne » effectivement. En aucun cas la graisse injectée au niveau des joues ne peut se déplacer vers une autre partie du visage ou vers le cou par exemple. De l'aveu même des médecins, cette technique, délicate à mettre en œuvre, est très « opérateur dépendante », il est donc indispensable de choisir un médecin dont on sait qu'il a l'expérience de ce type d'intervention. L'inconvénient principal de cette méthode est sa lourdeur de mise en œuvre, même si l'intervention en elle-même n'excède pas une heure. Effectivement, il faut tout de même prévoir une hospitalisation de 24 à 48 heures et plusieurs jours de repos afin de se remettre de l'anesthésie générale et pour permettre à l'hématome et à l'œdème de se résorber. Bien sûr, si la personne ne présente pas de graisse au niveau abdominal, ce type d'intervention n'est pas possible.

A retenir

Alternative pour ceux et celles qui préfèrent une méthode « naturelle », l'autogreffe adipeuse évite l'injection d'un corps étranger. En revanche, il s'agit d'une technique plus lourde que New-Fill® - puisque chirurgicale - nécessitant hospitalisation, anesthésie générale et une période de repos post-opératoire.

BIO-ALCAMID

Dans certains cas particulièrement sévères, New-Fill®, l'autogreffe adipeuse ou d'autres méthodes de restauration de volume, ne suffiront pas à corriger de façon satisfaisante une lipoatrophie faciale. Un produit récemment envisagé comme pouvant être utilisé dans la correction de la lipoatrophie a fait son apparition, il s'agit du Bio-Alcamid. Bio-Alcamid est une endoprothèse injectable, commercialisée par la firme italienne Polymekon, indiquée pour la correction de déficit des tissus mous. Il s'agit d'un polymère géliné composé de réticulations exclusives de groupes alkyl-imidiques (environ 4 %) et d'eau (environ 96 %). Après avoir été implanté à l'aide d'une seringue, le produit est recouvert par l'organisme d'une capsule très mince - 0,02mm - de nature collagénique qui entoure totalement le gel et l'isole des tissus qui l'accueillent en le transformant en une véritable prothèse. La formation de cette capsule permet à tout moment d'envisager le retrait de l'implant par une petite incision réalisée sous anesthésie locale qui permet d'éliminer le surplus de produit. Il s'agit d'une technique non chirurgicale - on ne passe pas au bloc opératoire - permettant de corriger en une seule fois un volume moyen à important avec un résultat immédiat durable et, semble-t-il, avec une bonne tolérance. Le produit est indiqué pour les pommettes, mais aussi les fesses. Pour le visage, le volume à injecter est d'environ 3 ml. Pour les fesses, une injection d'au moins 100 ml dans



chaque fesse est nécessaire. Elle est effectuée sous anesthésie locale, de préférence en position debout, et dure environ deux heures. Après ce type d'intervention, il est possible de s'asseoir immédiatement. L'inconvénient majeur est le prix du produit. Pour les fesses, 200 ml de Bio-Alcamid coûte 3900 euros auxquels il faut rajouter la prestation du/de la praticienNE. Le coût total est de 5000 à 6000 euros. Pour le visage, le prix est d'environ 1000 euros, soit un coût au ml environ 3 fois plus élevé que dans le cas d'une intervention pour les fesses. En terme de remboursement, le produit ne bénéficie d'aucune prise en charge par la sécurité sociale.

A retenir

Permettant de restaurer des volumes plus importants, Bio-Alcamid peut constituer une excellente alternative dans les cas de lipoatrophie faciale ne répondant pas à un traitement par New-Fill® ou l'autogreffe adipeuse. Ce produit est d'autant plus intéressant que son effet est immédiat et qu'une seule injection est généralement nécessaire. Il peut être utilisé pour la lipoatrophie des fesses. L'inconvénient majeur, est son prix d'autant plus qu'il ne bénéficie d'aucune prise en charge par la sécurité sociale.

Comparaison des trois méthodes présentées

L'autogreffe adipeuse est une technique chirurgicale qui nécessite pour le/la praticienNE une solide expérience en la matière. New-Fill® est une technique médicale de mise en œuvre plus aisée. Enfin, Bio-Alcamid est une technique frontière entre le chirurgical et le médical nécessitant un apprentissage pour le/la praticienNE et une attention particulière aux risques d'infections. En terme de risque associé au produit injecté, l'injection de sa propre graisse est évidemment la technique la plus sûre. L'obtention d'un résultat nécessite un délai pour New-Fill® et est immédiate pour Bio-Alcamid. Au niveau des indications, la lipostructure est adaptée à une correction de volume modéré de même que New-Fill®. Ce dernier est également parfaitement indiqué pour corriger une ride pouvant avoir pour origine une très légère lipoatrophie. Bio-Alcamid est quant à lui indiqué pour des corrections de volumes plus importantes. La graisse, comme le Bio-Alcamid sont extractibles après injection, dans la mesure où New-Fill® est résorbable, la question ne se pose pas.

Conclusion

Véritable stigmatisme pour les personnes atteintes, la lipoatrophie constitue un enjeu majeur - un de plus - de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Au demeurant, la meilleure stratégie pour lutter contre la perte de graisse sous-cutanée, demeure le choix d'un traitement permettant de prévenir ou à défaut, de limiter l'apparition de cet effet secondaire. Malheureusement le choix d'un traitement bénéficiant de la meilleure innocuité est parfois limité notamment par le phénomène de résistance virale sans cesse en progression. Lorsque la lipoatrophie est constatée, il est souhaitable qu'elle le soit le plus tôt possible. Un changement de traitement peut s'avérer dans certains cas intéressant. Lorsque la lipoatrophie est installée, il existe un certain nombre de méthodes de correction dont New-Fill® et l'autogreffe adipeuse, méthodes bénéficiant d'une prise en charge par l'assurance maladie. Dans les cas de lipoatrophies les plus sévères, c'est à dire, chez les personnes qui ont le plus besoin d'une prise en charge médicale, les méthodes précédentes peuvent se révéler inopérantes. Reste alors Bio-Alcamid, mais celui-ci est onéreux et ne bénéficie d'aucun remboursement.

Conférences





Pour sa troisième édition, la conférence de l'International aids society (IAS) sur la pathogénèse et les traitements de l'infection à VIH était de retour en Amérique du sud (Rio de Janeiro, du 24 au 27 juillet dernier), et a réuni 5500 participantEs venuEs de 130 pays.

Les 9 sessions plénières, 14 satellites et 19 forums ainsi que l'exposition de posters ont proposé 1400 communications de science fondamentale, d'études cliniques et de recherches sur la prévention de la transmission du virus, mêlant les travaux issus de tous horizons et donnant ainsi à ce rassemblement une véritable dimension de coopération mondiale. Dans l'immense richesse des sujets abordés lors de cette conférence, voici trois présentations sur des sujets moins classiques mais d'une importance capitale dans l'épidémie d'aujourd'hui.

Diversité virale

L'américaine Francine E. McCutchan a présenté le travail du programme d'épidémiologie moléculaire mondial. Ce programme, soutenu par les Etats-Unis et l'Europe, recense les données épidémiologiques de plus de 40 millions d'individus infectéEs dans le monde et permet de mesurer l'évolution des virus VIH. Des virus recombinants sont apparus par la combinaison des gènes de virus acquis par des personnes surcontaminées. Cette grande diversité est due aux caractéristiques mêmes du VIH : il est capable de produire dix milliards de nouveaux virus par jour chez un individu infecté dont la maladie n'est pas contrôlée. De plus, à chaque réplication de son génome, il peut se produire une erreur de copie. Enfin, lorsque deux virus sont présents, chaque nouveau virus produit peut être le résultat de 7 à 30 recombinaisons entre les brins initiaux.

Aujourd'hui, on recense 21 formes recombinantes de virus qui circulent (CRF) dont quelques unes sont à ce jour devenues majoritaires dans certaines régions du monde (Thaïlande, Russie) et d'innombrables formes recombinantes uniques (URF) dont la diversité va croissante. On compte ainsi environ 40% de personnes infectées par un virus original au Kenya. Le programme mondial d'épidémiologie moléculaire s'acharne aussi à recenser tous ces variants ainsi que les zones géographiques où ils apparaissent. De nombreuses épidémies régionales contiennent une grande variété de séquences qui sont en permanente évolution. Pour illustrer cette diversité, la chercheuse compare la dynamique des mélanges de sous-types viraux à la mobilité de son hôte, l'homme, à l'aide d'une carte de routes aériennes. Partout des recombinaisons s'opèrent et changent la carte de répartition des virus, ce qui ne peut s'expliquer que par l'importance des réinfections dans les zones de contact entre souches multiples. Pour corroborer cette hypothèse, la chercheuse a développé un outil d'analyse permettant de suivre l'évolution des virus chez des personnes placées dans des conditions de haut risque. Différentes cohortes de malades de Tanzanie, d'Ouganda et du Kenya représentant des populations rurales et urbaines, présentent au départ une diversité de souches virales parmi lesquelles on trouve 26% à 51% de virus recombinants uniques. L'étude ainsi réalisée montre l'évolution des souches recombinantes dans ces populations.

Qu'apprend-on à travers ces études ? Sur le plan prophylactique, cette diversité croissante représente une difficulté à prendre en compte dans le domaine de la recherche vaccinale puisqu'un futur vaccin devra démontrer une efficacité sur des virus variés. D'autre part, il n'est pas exclu que les personnes atteintes de souches multiples et recombinantes puissent transmettre des combinaisons de souches diverses, rendant encore plus complexe le schéma de transmission.

le VIH existe sous deux formes, VIH-1 et VIH-2. le premier se décline en trois types, M, N et O. le type M lui-même comporte neuf sous-types distincts.

actuellement, de toutes les séquences connues, les six les plus présentes dans le monde comportent quatre des sous-types initiaux (A, B, C et D) et deux formes recombinantes (CRF01 et CRF02). le sous-type C, loin devant les autres, représente plus de la moitié des contaminations dans le monde.

Par ailleurs, la diversité virale doit être prise en compte et évaluée pour les tests de dépistage et les mesures de charge virale qui pourraient donner des résultats plus ou moins bons selon leur sensibilité à la diversité. Enfin et surtout, les preuves existent et sont nombreuses que les personnes ayant des souches multiples ont une charge virale plus élevée et une progression de la maladie plus importante. C'est ce qu'a expliqué Carolyn Williamson (University of Cape Town, South Africa). Les hypothèses non encore confirmées proposent que la destruction initiale de l'immunité plus importante prédispose à une maladie plus rapide et à une sensibilité plus grande à la réinfection. Les infections multiples apportent une diversité qui génère des virus recombinants plus adaptés, plus difficiles à combattre et qui seraient la cause de l'évolution plus rapide dans la maladie. Mais il ne fait pas de doute qu'il existe un effet de synergie entre les charges virales plus élevées et le risque de transmission plus grand liés aux infections multiples.

C'est pourquoi la connaissance des mécanismes et des conditions de surinfection doivent pouvoir bénéficier aux personnes afin de leur éviter le risque d'évolution plus rapide de la maladie, ainsi qu'à la société afin d'éviter la diversité des souches à combattre par les traitements et les vaccins. La prévention de la surinfection devient dès lors un objectif essentiel pour le contrôle de l'épidémie.

Etudier l'immunité anti-VIH

Quelle protection le système immunitaire est-il capable de développer contre le VIH ? Sarah Rowland-Jones (MRC Labs, Gambie et Oxford Univ.) a proposé une synthèse des réponses à cette question qui intéresse tout particulièrement le développement d'un vaccin. Les études ont montré qu'on peut protéger partiellement ou totalement des animaux avec un vaccin induisant de forts niveaux d'anticorps neutralisant ou des réponses cellulaires. Chez l'homme les anticorps neutralisants existent effectivement mais, le plus fréquemment, le virus leur échappe rapidement. La réponse immunitaire montée par les lymphocytes T CD4 est celle qui contrôle le mieux le virus. La réponse par les lymphocytes T CD8, cytotoxiques ou CTL, est considérée comme responsable du contrôle de la réplication virale au début de l'infection. Pourquoi ces réponses ne permettent-elles pas un contrôle effectif de la maladie ? L'analyse de la structure des protéines d'enveloppe montre que les parties essentielles sont cachées et n'apparaissent qu'au moment de la fusion. La mutation facile et rapide des structures visibles qui les cachent leur permet d'échapper à l'attaque des anticorps. La perte de la réponse spécifique des lymphocytes T CD4 est une des caractéristiques de l'infection à VIH. Les cellules CD4 sont préférentiellement infectées par le VIH et des études récentes ont montré une perte de près de 60% de ces lymphocytes au cours de l'infection non contrôlée. La reconnaissance d'agents étrangers infectant les cellules hôtes par les lymphocytes CTL déclenche la libération de substances antivirales et l'induction de la mort cellulaire des cellules infectées. Leur apparition tôt dans la maladie coïncide avec la chute de la charge virale. Mais la pression exercée par cette réponse CTL fait émerger des variants viraux qui échappent à cette reconnaissance. Bien que l'évolution de la charge virale soit souvent à l'inverse de celle des CTL, l'importance de cette réponse - plus de 22% des lymphocytes CD8 sont spécifiques du VIH - ne se traduit pas en évolution clinique. À l'inverse, chez les non-progresseurSEs à long terme, on observe une forte réponse cellulaire à la fois CD4 et CD8. Pour autant, l'ampleur de la réponse CTL n'est pas différente de celle des progresseurSEs. La différenciation de ces cellules restant imparfaite; il a été suggéré que ce défaut pourrait être dû à un problème de réponse CD4 associée. Mais cela n'a pas pu être démontré par comparaison aux non-progresseurSEs. Autrement dit, il n'est pas totalement prouvé qu'une réponse CTL induite par un vaccin puisse protéger de l'infection.

La chercheuse propose alors les résultats d'une étude conduite à Nairobi sur les risques et bénéfices de l'allaitement au sein des nourrissons. Les enfants nourris au sein maternel ingèrent environ 100 litres de lait de leur mère infectée au total, à 2 ans, et pourtant plus de 80% de ces enfants ne sont pas infectés. C'est pourquoi, l'équipe de recherche a étudié la réponse des lymphocytes T CD8 et la transmission post-natale du virus chez des femmes ayant choisi d'allaiter leur bébé. Le résultat à un mois montre qu'aucun des 54 enfants ayant eu une réponse CTL spécifique du VIH-1 n'ont été infectés, tandis que 11 sur 179 enfants sans cette réponse l'ont été. Plus tard, 50% des enfants exposés non infectés ont un niveau détectable de réponse CD8 à un an. L'association entre la réponse CD8 à un mois et la protection contre la transmission par le lait maternel est donc évidente. Le VIH-2 est rencontré particulièrement en Gambie et en Guinée Bissau. Virologiquement, il partage environ la moitié de ses gènes avec le VIH-1. L'évolution clinique des patients infectés avec le VIH-2 est plus lente et seulement 10 à 15 % des personnes qui en sont atteints ont une évolution clinique comparable au VIH-1. Les autres ne progressent pas ou très peu vers la maladie. On note chez ces personnes une forte réponse CTL bien qu'elle ne diffère pas en amplitude de celle qui existe chez les personnes VIH-1. La différence se mesure essentiellement dans la qualité de la réponse. Mais la réponse CD4 est forte chez les non progresseurSEs VIH-2, suggérant que les lymphocytes T CD4 sont une composante majeure du contrôle immunitaire de l'infection à VIH.

La variabilité génétique joue un rôle

C'est ce qu'a voulu montrer Amalio Telenti (Institut de microbiologie de Lausanne) à partir des études menées notamment dans le cadre de la cohorte suisse de séropositifEs. Tout le monde connaît l'exemple des travailleuses du sexe kenyanes qui ne sont pas infectées après de multiples expositions. Dans la cohorte suisse, 6,3% des personnes ne sont pas sous traitement et ont plus de 500 CD4 après 8 ans. Ces populations ont un certain nombre de facteurs de variabilité génétique en commun. Ainsi, les porteurSEs du variant Delta 32 du gène du récepteur CCR5 sont résistantEs au VIH mais ils et elles ne se trouvent qu'en Europe, dans une petite proportion de personnes d'origine caucasienne. En comparant la phylogénétique des primates jusqu'à l'homme et celle des virus SIV jusqu'au VIH, on est frappé par une certaine similitude d'évolution. Il en est de même des défenses cellulaires antivirales. Ainsi la protéine APOBEC3G – l'un des mécanismes de défense antivirales naturelles des cellules - du singe vert africain n'a qu'une différence d'un acide aminé avec celle de l'homme, juste ce qu'il faut pour faire sa différence d'efficacité : elle remplit son rôle chez le singe tandis qu'elle est désactivée par le virus chez l'homme. De même, le facteur TRIM5- α permet au singe rhésus d'être insensible au VIH-1 tandis que le même facteur ne fonctionne pas chez l'homme. L'analyse de l'évolution de ces gènes chez les singes montre une grande stabilité de la région conférant une résistance à travers les différentes espèces. En pratique, ces études génétiques mettent en évidence les cibles clés utiles pour le développement de traitements, de prophylaxies et de vaccins.

Mais les gènes concernés sont nombreux et il est difficile d'en tirer des prévisions pour un individu. A partir des résultats de la cohorte suisse, on estime que la variabilité génétique influence le temps de décroissance de 500 à 200 des lymphocytes T CD4 de 5,6 ans. A terme, on pourrait savoir à travers les analyses génétiques quels sont les risques de progression de l'infection chez un individu. La variabilité génétique influence aussi la susceptibilité des individus aux effets indésirables des médicaments. Il en est ainsi de l'hyperbilirubinémie causée par l'atazanavir ou l'indinavir. Divers facteurs influencent cette sensibilité et varient d'un individu à l'autre. Normalement, un petit nombre d'individus atteignent le seuil de sensibilité qui provoque une jaunisse. En présence des antiviraux incriminés, le seuil est plus vite atteint et plus de personnes risquent la jaunisse. La question des troubles lipidiques est encore plus complexe. Cinq gènes au moins influencent directement le niveau de triglycérides perturbé par les inhibiteurs de protéase. De nombreuses études sur les réactions cutanées d'hypersensibilité à la névirapine ont montré qu'une variation génétique constituait un facteur de risque à cette réaction. Cette variation génétique se retrouve à diverses proportions sur toute la planète.

Une meilleure connaissance de ces influences génétiques pourrait permettre le choix préalable d'un traitement en fonction des paramètres d'un individu. Mais la progression de ces recherches ne peut se faire sans l'acceptation de la société. Au plan politique, l'Union Européenne s'est dotée de recommandations sur l'implication sociale des tests génétiques. Le débat est aussi fortement engagé aux Etats-Unis où la signature d'un consentement éclairé est requis pour toute analyse génétique. Dans la pratique, il est rarement refusé. Une étude internationale du laboratoire Roche sur l'acceptation des études pharmacogénétiques par les comités d'éthique a montré une forte approbation dans un grand nombre de pays. Mais il reste quelques pays où ces essais sont refusés : le Danemark, la Norvège, la Suède et la Finlande à cause des législations excessivement contraignantes et le Brésil où le comité d'éthique fédéral (CONEP) a jugé qu'il n'y avait « pas de bénéfice pour les patients ». Il reste pourtant encore bien des gènes à découvrir dont la connaissance peut apporter des solutions non seulement dans le domaine du VIH mais aussi dans de nombreuses autres pathologies.)

Les prochaines conférences de l'IAS : l'an prochain, la conférence mondiale aura lieu à Toronto, au Canada et la prochaine conférence sur la pathogenèse et les traitements se tiendra en 2007 à Sydney, en Australie.

une récente étude génétique de cette population a mis en évidence que les personnes résistantes ou les personnes infectées appartenaient à des groupes familiaux distincts.

l'ensemble des chercheurSEs travaillant sur ces pistes génétiques ont constitué un réseau international afin de regrouper leurs travaux. le site www.hiv-pharmacogenomics.org regroupe ces résultats.

AIDS vaccine 2005

La quatrième conférence internationale sur la recherche vaccinale s'est tenue à Montréal du 6 au 9 septembre dernier. Ce rassemblement de chercheurSEs et de médecins du monde entier, touTEs engagéEs dans la recherche d'un vaccin contre le sida, a permis de faire le point sur l'état des travaux en cours mais aussi de tracer quelques pistes pour l'avenir.

En ouverture, Rafick-Pierre Sékaly, éminent directeur du réseau canadien de recherche sur le vaccin anti-sida et président de la conférence a présenté le programme de cette réunion au cours de laquelle 350 travaux seront exposés. La discussion sera favorisée autant que possible comme en attestent les tables rondes qui concluront chaque symposium. Cinquante pays sont représentés à cette conférence dont 39 par une présentation écrite ou orale. Les sujets proposés vont de la recherche fondamentale et clinique aux défis logistiques et socioculturels que posent la recherche vaccinale.

Au cours de la session d'ouverture, Anthony Fauci, le directeur de l'institut américain des maladies infectieuses (NIAID), a rappelé que le vaccin constituait un élément incontournable dans le développement de la prévention contre le sida pour contrôler l'extension de l'épidémie. Il a expliqué que malgré une politique budgétaire difficile aux Etats-Unis, le financement de la recherche sur le sida et sur le vaccin en particulier ne faiblirait pas grâce à la volonté présidentielle en la matière. Il en a profité au passage pour rappeler que les Etats-Unis sont le premier financeur public de la recherche vaccinale avec 516 millions de dollars en 2004. Il a rappelé néanmoins l'impérieux besoin de collaboration et de coopération internationale. Mais il était surtout venu annoncer la création du Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI). A l'initiative du président américain, ce centre de recherches entièrement consacré au vaccin contre le VIH sera doté de 300 millions de dollars sur sept ans et sa mission sera de participer aux travaux concertés par la *Global Aids Vaccine Enterprise*.

Stephen Lewis, envoyé spécial des Nations Unies sur le sida en Afrique, a répondu au Directeur du NIAID qu'on pouvait se réjouir des petits pourcents concédés par le congrès américain à la recherche sur le sida, mais que c'était le même congrès qui avait voté sans sourciller les 80 milliards de la guerre en Irak. Déplorant que trop souvent encore le vaccin contre le sida ne fasse pas partie des agendas de la prévention, il a aussi fustigé les membres du G8 qu'il qualifie d'aristocrates de la politique en s'indignant sur leur manque d'intérêt à financer la recherche vaccinale. Déplorant le résultat de la conférence de refinancement du fonds mondial, 3,7 milliards de dollars pour 2006-2007 promis par les pays qui soutiennent le fonds, il a rappelé que les besoins estimés par l'Onusida sont de 16 milliards pour 2006 et de 18 milliards pour 2007. Si le financement du strict nécessaire n'est pas assuré, c'est encore la recherche du vaccin qui sera sacrifiée. C'est à une autre échelle qu'il faut voir les choses : face à une épidémie qui, dans les régions où elle frappe le plus, touche essentiellement les femmes, le vaccin représente un espoir extraordinaire. Sans cela, la femme africaine fera bientôt figure de minorité menacée d'extinction. « *Je ne crois pas que le monde réalise à quel carnage nous allons être confrontés* » a-t-il encore lancé en encourageant tous les participants à la conférence à se faire les ardents défenseurs de la recherche vaccinale et à ne jamais laisser leur détermination faiblir. En guise de conclusion, il a raconté que, traversant récemment un village ougandais qu'il a connu il y a pas mal d'années, il a été frappé par le changement sinistre : le village n'est plus peuplé aujourd'hui que de vieillards et d'enfants, touTEs les adultes sont mortEs.

Recherche fondamentale

Le système immunitaire est doué d'une capacité d'apprentissage phénoménale qui lui permet d'opposer une réaction de défense très efficace et très rapide contre des agents qu'il aurait rencontrés auparavant. D'où l'idée des vaccins. Un vaccin est une substance que l'on donne à un individu de manière à ce qu'il fabrique une réponse immunitaire contre cette substance qui représente l'agent contre lequel on veut fabriquer une protection. Si les vaccins étaient classiquement constitués de l'agent pathogène lui-même dont on avait atténué la virulence soit en le tuant, soit en l'affaiblissant, les moyens de la biotechnologie permettent aujourd'hui d'employer de pures fabrications de laboratoire moins dangereuses. D'autre part, le standard incontournable en matière d'immunologie a toujours été d'obtenir d'un vaccin qu'il induise la production d'anticorps capables de neutraliser l'agent pathogène contre lequel on se bat. Mais voilà, depuis bientôt 20 ans, dans le domaine du sida, les recettes traditionnelles ont échoué dans cette tâche. Les chercheurs ont donc été contraints de réviser leurs connaissances et leurs objectifs. Aujourd'hui, les pistes ont changé. D'une part, les nouveaux candidats vaccins tentent de stimuler les mécanismes de défense cellulaires, c'est-à-dire qu'il tentent d'induire la production de lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL) capables de reconnaître et de détruire les cellules infectées par le virus. D'autre part, l'objectif n'est plus tant d'atteindre l'immunisation que de limiter les effets du virus chez les personnes contaminées en induisant son contrôle par une stimulation de l'immunité.

Malgré cela, bon nombre de chercheurs considèrent qu'une réponse vaccinale ne sera réussie que si elle induit la production d'anticorps. La principale raison des échecs est due à la capacité du virus à muter rapidement en se répliquant et ainsi à échapper aux réponses immunitaires. Après avoir retracé les péripéties de ces recherches, le Dr. Wyatt (vaccine research center, NIAID) a proposé de nouvelles cibles pour ce mode de stimulation qui se révèlent beaucoup moins variables du fait de leur fonctionnalité. Ainsi, un des sites proposés est situé sur la glycoprotéine virale, GP41, à proximité de la membrane d'où son nom de MPR, *membrane proximal region*. Mais il reste maintenant tout à faire : concevoir les vaccins, procéder aux études pré-cliniques et peut-être passer aux études sur l'homme.

L'autre centre d'intérêt des chercheurs, ce sont tous ces gens qui ne réagissent pas comme les autres à l'exposition au virus, de même que tout ce qui fait la différence d'évolution de la maladie. Dans ce champ de la recherche génétique, Philip Goulder (Université d'Oxford, UK) a exposé ces particularités qui font que certains ont un système immunitaire plus adapté que d'autres à lutter contre le VIH. Son exposé a permis de comprendre que la diversité génétique des protéines HLA de classe I conditionne l'évolution de la maladie tant en terme de charge virale que de contrôle de l'immunité. Ces protéines jouent un rôle central dans le mécanisme de détection des cellules infectées par les lymphocytes T CD8 ou lymphocytes CTL qui contrôlent la maladie dès la primo-infection. On comprend bien ainsi que la recherche vaccinale se passionne tant à essayer de stimuler cette réponse immunitaire avant de s'intéresser aux anticorps neutralisants.

La leçon du passé

Judith N. Wasserheit (Fred Hutchinson Cancer Center, HVTN, USA) a fait le point sur les essais cliniques de vaccins. Entre 1985 et 1999, plus de 35 essais utilisant des protéines recombinantes de l'enveloppe du VIH conçues pour induire des anticorps neutralisants ont été réalisés. En 2003, deux essais d'efficacité (phase III) conduits par VaxGen avec une protéine recombinante de la GP120 n'ont montré aucune efficacité. Nous sommes maintenant entrés dans l'ère des essais de vaccins dont on attend une stimulation de la réponse CTL, la réponse des lymphocytes T CD8 dirigée contre les cellules infectées. Ainsi, en 2005, plus de 25 essais de phase I et II testent de multiples approches sur cette piste. De plus, deux essais d'efficacité sont en cours depuis 2003. Le premier teste en phase III une formule d'induction-boost avec un ALVAC d'Aventis-Pasteur (vCP1521) puis le rGP120 de VaxGen. Le second est un essai de démonstration du concept d'un adenovirus non répliquant de type 5 (Ad5) du laboratoire Merck. A la suite des essais de phase I et II de la formule d'induction avec un ADN cloné par de multiples épitopes puis boost par Ad5, un essai d'efficacité de phase III de cette formule sensée stimuler l'immunité CTL est en préparation. Mais que peut-on tirer des essais peu concluants terminés à ce jour qui puisse renforcer nos connaissances pour l'avenir ? La spécialiste américaine propose 10 enseignements majeurs.

1. Une très grande sécurité. De tous les essais, un seul effet indésirable grave a été imputé au produit testé pour plus de 50 candidats vaccins. Cela prouve que les mesures employées jusque-là pour assurer le contrôle de la sécurité ont été efficaces. La procédure de suspension pourrait ainsi être réservée aux essais sur des produits entièrement nouveaux.

2. Induire la production d'anticorps neutralisants efficaces sur la durée est très difficile. Tous les essais ont conclu à une inefficacité des produits testés, même s'il a existé quelques cas marginaux.
3. La plupart des virus de varicelle employés comme vecteurs n'induisent aucune réponse CD8 CTL durable.
4. Tous les ADN ne sont pas équivalents. Il existe à ce jour de nombreux essais de diverses formules, il convient de pouvoir les comparer afin de sélectionner les meilleurs candidats.
5. Les vecteurs adénovirus sont dans le groupe de tête. C'est un constat très positif mais il faudrait élargir la palette des approches testées sur ce modèle.
6. La réorientation vers les vaccins stimulant la réponse CTL a aussi été l'occasion de nombreuses innovations. Parmi celles-ci, il y a l'association de laboratoires travaillant sur une piste, l'idée d'éducation communautaire, les avancées sur le consentement éclairé, l'amélioration des autorités de régulation et des règles d'autorisation, l'accès aux soins et aux antirétroviraux pour les volontaires qui deviendraient séropositifVEs en cours d'essai.
7. Attention, un train peut en cacher un autre. Le fait de s'être intéressé à la stimulation de l'immunité des lymphocytes T a renforcé d'autres centres d'intérêts comme l'étude de l'évolution de la charge virale ou de l'immunité des personnes infectées en cours d'essai. De là est aussi apparu un recentrage de l'objectif traditionnel du vaccin préventif vers d'autres perspectives comme les vaccins capables de renforcer le contrôle de la maladie par l'immunité chez les séropositifVEs ou encore l'idée d'un vaccin capable de permettre un meilleur contrôle de la réplication virale lors d'une infection.
8. Les essais d'efficacité de vaccins sont en cours mais le vaccin n'est pas la seule solution. En effet, l'arsenal préventif doit être vu comme un dispositif à multiples composantes dont le vaccin ne sera qu'un élément. D'autres techniques de prévention sont à l'étude. L'évaluation de la circoncision comme mesure protectrice est en cours. De même, les microbicides et les traitements prophylactiques pré-exposition sont actuellement évalués.
9. La mise en place de la capacité opérationnelle à mener des essais à long terme est un défi mais demeure une nécessité essentielle.
10. Le leadership au plus haut niveau est indispensable.

S'organiser

Tout aussi important, l'aspect organisationnel fut abordé lors du symposium de la *Global HIV Vaccine Enterprise* dont le secrétaire, José Esparza, a retracé les grandes lignes de sa courte histoire. Inventée dans l'été 2003, l'*Enterprise* est l'émanation d'un groupe de 24 scientifiques ayant fait le constat que pour réussir, la recherche vaccinale devait s'unir et s'organiser en réseau mondial. Il proposèrent donc, au lieu de créer un organisme de plus, de mettre sur pied une alliance entre les organisations existantes et de lui permettre de faire fonctionner l'ensemble des chercheursEs en harmonie. Un an plus tard, le sommet du G8 de Sea Island approuvait officiellement la création de l'*Enterprise*. Son fonctionnement s'articule autour de deux forums. Le premier réunit les parties prenantes de la recherche dans lequel les représentantEs de la communauté sont incluSEs et établit le plan de travail scientifique. Ce *scientific strategic plan* existe aujourd'hui. Ses principales priorités concernent bien entendu diverses directions pour la recherche de candidats vaccins mais aussi sur la standardisation des laboratoires d'analyse des résultats, sur le développement et la production de produits, sur les capacités à monter des essais cliniques ainsi que sur les processus de régulation et la question de la propriété intellectuelle.

Le deuxième forum est celui des financeurs. A ce propos, José Esparza a rappelé comment la recherche vaccinale est financée à ce jour. Le budget annuel qui lui est consacré s'élève à 662 millions de dollars dont 530 millions proviennent du secteur public américain, 59 millions des industriels, 41 millions de l'Union Européenne auxquels il faut ajouter 11 millions des pays européens directement. Les contributions d'autres pays, des donateurs, donatrices et des fondations privées font le reste. Le surprenant déséquilibre de ces financements laisse entrevoir une possibilité d'évolution à venir. Encore faut-il pour cela la volonté politique.

Sur la question de l'éthique des essais vaccinaux, Nicola Barsdorf (Ethic, law and Human rights working group, african Aids Vaccine Program) a proposé aux participantEs une analyse des questions que soulèvent l'organisation d'essais vaccinaux en Afrique. Elle a aussi décrit le travail réalisé jusque-là au cours des deux ateliers de Lagos et Kampala qui ont abouti à des documents de synthèse sur la question de la propriété des données recueillies et sur l'accès aux traitements pour les personnes qui deviendraient séropositives en cours d'essai. Le travail actuel et les prochains ateliers seront consacrés à l'étude des législations et réglementations actuelles ainsi qu'à la rédaction de documents guides.

Une des sessions de la conférence était entièrement consacrée à l'étude de la vaccination chez les adolescentEs. Au cours de cette session, Jared Baeten (University of Washington, USA) en a exposé les motivations épidémiologiques. Les adolescentEs sont plus vulnérables tant physiquement que socialement. Rien d'étonnant à ce que les moins de 25 ans représentent la majorité des séropositifEs. Mais les femmes ont un risque physiologique plus élevé que les hommes dans les relations hétérosexuelles d'une part, mais aussi parce que la contraception hormonale augmente la susceptibilité au VIH. Enfin, les infections sexuellement transmissibles sont un co-facteur de transmission du VIH. A l'inverse, le niveau d'éducation est un indicateur de risque plus faible. Et, d'une manière générale, les interventions comportementales peuvent réduire le risque de manière substantielle.

Coleen K. Cunningham (Children's health center, USA) a ensuite justifié l'intérêt de la vaccination chez les adolescentEs en montrant que, d'une manière générale, les vaccinations sont plus efficaces et mieux réussies lorsqu'elles sont pratiquées jeunes. Elle préconise ainsi l'organisation d'essais de vaccination chez les adolescentEs et précise aussi que si l'on attend d'avoir un vaccin approuvé pour les adultes, il faudra encore du temps avant que la formule soit testée, puis approuvée chez les adolescentEs, autant de temps perdu et de contaminations en plus.

En guise de conclusion

Après le discours de Barton Haynes (Duke Human Vaccine Institut, USA) qui a rappelé le programme de travail du tout nouvel institut de recherche américain, le CHAVI, ce fut au tour de l'ambassadeur de France pour le sida et les maladies transmissibles, Michel Kasatchkine, de conclure cette conférence. L'ancien directeur de l'ANRS a replacé la recherche vaccinale dans le contexte historique de l'évolution de la politique de santé dans le monde afin de la mettre en perspective avec les récentes prises de position du G8 et sa déclaration de l'accès pour tous. Partant, il s'agit de savoir si la santé doit être considérée comme un immense marché mondial ou bien si ce marché doit être contrôlé pour ne pas laisser en route les plus nécessiteuSESx. La réponse à l'épidémie de sida doit se faire sur tous les fronts, a insisté Michel Kasatchkine : il faut renforcer la prévention, achever l'accès universel aux soins et développer la recherche dans tous les secteurs. La prévention et les traitements forment un tout et se renforcent l'un l'autre. Ce sont les composantes inséparables de la politique d'accès aux soins. Réduire l'incidence des contaminations demande de renforcer la prévention secondaire qui ne peut se faire que par l'accès aux traitements. Le programme à venir de la recherche doit être agressif. L'ancien directeur de l'ANRS a rappelé à ce propos les résultats récemment publiés de l'étude ANRS 1265 qui a montré l'intérêt de la circoncision chez les jeunes hommes pour limiter la transmission du VIH.

Cette quatrième conférence (Paris, New-York, Lausanne, Montréal) sur la recherche vaccinale s'achève. Les moyens sont toujours insuffisants, les efforts fragmentés ; l'engagement reste trop faible, tant du secteur public que des entreprises privées. La reconnaissance de l'importance de l'enjeu n'est pas reconnue par les bailleurs de fonds et les politiciens. Mais pour cela, le message délivré par la recherche vaccinale doit être clair. Il faut cesser de parler de solution ultime, mais d'une composante qui fait partie de la réponse globale à l'épidémie de sida. L'engagement à travailler ensemble est encore insuffisant. La Global Hiv Vaccine Enterprise doit permettre ce développement comme elle doit permettre de récolter les fonds nécessaires. En conclusion, Michel Kasatchkine a rappelé que parmi les engagements pour le développement pris par les 191 états membres de l'ONU lors de l'assemblée du Millenium, le huitième précise : *mettre en place un partenariat mondial pour le développement.*

Il ne restait plus qu'à Rafick-Pierre Sékali, le président de cette conférence, le soin de remercier toutes et tous pour leur participation à la AIDS vaccine 2005 avant de passer la parole à Joep Lange, le chercheur et clinicien hollandais, président de la AIDS vaccine 2006, afin d'inviter à participer à la conférence qui se tiendra à Amsterdam du 29 août au 1er septembre.

Plus d'infos : www.aidsvaccine06.org.



Prise en charge de la cirrhose chez les patientEs co-infectéEs

Face à l'épidémie d'hépatites virales, l'inertie règne et chacunE rejette la faute sur les autres. Et pourtant il y a urgence, comme en témoigne les résultats présentés le 13 septembre 2005 à Paris lors de la journée « Prise en charge de la cirrhose chez les patients co-infectés », organisée par l'ANRS.

Les institutionnellEs

Tout d'abord, les institutionnellEs de la Direction générale de la santé (DGS) annoncent clairement le silence organisé autour de l'épidémie d'hépatites virales : « *Oh vraiment, on fait tout pour organiser des groupes de décisions, mais les experts se taisent sur la réalité des besoins et l'ampleur de la catastrophe !* ». La situation serait-elle donc si brûlante, pour que le ministère ne trouve d'autres raisons pour justifier l'état d'apathie généralisé face à l'épidémie d'hépatites virales en France, et n'hésite pas à repasser la patate chaude aux professeurEs de médecine ? Justement, écoutons voir ce qu'ils et elles en disent ?

Les médecins hospitalo-universitaires

Ces fameuSESx expertEs restent très prudentEs, en pleine crise des budgets de santé et restructuration hospitalière. Ils et elles savent bien le prix à payer pour un mot trop haut. Pourtant ils et elles n'hésitent pas à déclarer : « *qu'ils sont obligés de faire face au manque de personnel compétent et de moyens, mais sont choqués par le manque d'actes et de décisions politiques courageuses* ». Évidemment, la boucle est bouclée !

Les chercheurSEs

Quant aux autres expertEs, les chercheurSEs, ils et elles n'en finissent pas de publier des résultats baptisant des malades de « *mauvais répondeurs ou de rechuteurs* » puisqu'ils et elles sont en échec de traitement ! Ils et elles mettent au point des protocoles sans réels bénéfices pour les malades, et ils et elles s'étonnent d'avoir beaucoup de mal à recruter le nombre de malades prévu pour ces essais. Ils et elles sont même régulièrement contraintEs d'interrompre ceux-ci, tant pis pour les millions déjà partis en fumée !

L'administration hospitalière

Les administratifVEs hospitalièrEs, reconnaissent évidemment : « *qu'ils et elles n'y sont pour rien dans la fermeture de ces lits, dans ce service d'hépatologie, car il s'agit en fait d'un manque d'infirmières, qui empêche cette aile du service de tourner* ». Bien sûr, et l'on ne peut pas recruter en urgence de la main d'œuvre étrangère pour le service public...

L'industrie pharmaceutique

Mais le comble, c'est encore les laboratoires pharmaceutiques qui se plaignent d'avoir à gérer eux-mêmes, sur leurs « fonds propres », la santé publique liée aux hépatites. L'Etat de droite, ultra-libérale, leur offre une carte blanche pour augmenter sans cesse le prix de leurs traitements et en plus, ils et elles se plaignent d'avoir à mettre en place des campagnes d'information, en finançant des réseaux de médecins et des associations de malades !

Les associations de malades du sida

Les associations de malades du sida, théoriquement investies depuis 2001 dans la lutte contre les hépatites virales, ou du moins financées à ce titre, n'ont décidément pas fini de « réfléchir sérieusement » à quoi faire, face à un constat aussi terrorisant. Il serait peut-être utile alors de rappeler que le sida a pu décimer environ 50 000 personnes en 20 ans. En 30 ans, les hépatites virales risquent de tuer 80 000 personnes, si rien n'est fait dès aujourd'hui ! Le problème c'est que c'est nous, les co-infectés VIH/hépatites, qui sommes déjà parmi les premiers à mourir !

Pour mieux comprendre, nous allons vous dresser un panorama de la co-infection VIH-hépatites, en France, actualisé selon les dernières études de 2004. Ces résultats ont été présentés, à Paris, le 13 septembre 2005, lors de la journée organisée par l'agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), intitulée : « Prise en charge des cirroses chez les séropositifs VIH et les co-infectés VIH-VHC et VIH-VHB ».

Plouf, plouf, c'est toi qui l'aura !

Selon les dernières enquêtes actualisées en 2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS), les séropositifs VIH étant immunodéprimés, sont 35 fois plus touchés par le VHC (hépatite C chronique) que la population générale (24,3% versus 0,68%), et environ 8 fois plus touchés par le VHB (hépatite B chronique) (7% versus 0,86).

Sur les 450 000 personnes porteuses chroniques d'hépatite C, environ 200 000 sont des usagers de drogues par injection (70 à 90%) et par sniff (10%), et elles représentent aussi la majorité des 30 000 co-infectés VIH-VHC, dont 30% sont des femmes. Si le taux de co-infection VIH-VHC est de 24,3% en France, il serait d'environ 45% en Espagne et 48% en Ukraine.

Sur les 5 millions de français ayant été en contact avec le VHB, 300 000 personnes sont des porteurs chroniques d'hépatite B, et parmi elles, environ 10 000 co-infectés VIH-VHB, dont 20% sont des femmes.

En matière de tri-infection, il y aurait environ 1 200 VIH-VHC-VHB (0,8% des VIH+) et environ 600 VIH-VHB-VHD.

Il y aurait donc au total aujourd'hui, environ 40 000 personnes co-infectées en France, soit un séropositif VIH sur trois. Nous serions environ 11 millions de co-infectés, dans le monde.

Si la majorité des co-infectés cirrhotiques sont des usagers de drogues, il faut alors rappeler qu'en 2003, en France, sur 15 000 personnes traitées, pas plus de 700 usagers de drogues ont accès aux soins de leur hépatite chronique. Les spécialistes pensent que ça va les déstabiliser ! Est-ce que pour le sida, ils, elles avaient déjà attendu pour traiter les usagers dès l'arrivée précoce des trithérapies anti-VIH ?

Formes graves d'hépatites chez les co-infectés VIH

Il y aurait environ 25 000 co-infectés VIH-hépatites nécessitant, dès aujourd'hui, un traitement de leur hépatite chronique, à savoir ayant un **score métavir** supérieur à A2-F2. Environ 16 000 co-infectés seraient en pré-cirrhose et cirrhose (F3 ou F4) depuis l'enquête INVS de 2001. Aujourd'hui, selon la dernière étude de 2004, il y aurait environ 8 000 cirroses (6 000 VHC et 2 000 VHB).

Suite à une cirrhose, la décompensation du foie peut se manifester par :

Une présence d'ascite (rétention d'eau qui peut s'infecter, située dans la paroi de l'abdomen).

Une hémorragie interne (ruptures de varices oesophagiennes provoquées par l'hypertension portale).

Un cancer du foie.

Une neuro-encéphalopathie, une atteinte du cerveau que le foie ne parvient plus à irriguer avec du sang en quantité mais surtout en qualité suffisante.

Aujourd'hui, chez les mono-infectés VHC ou VHB, en cirrhose depuis cinq ans, les taux de décompensation sont de 22% et les décès d'environ 7%. En France, chez les co-infectés VIH, il y aurait environ chaque année 350 hémorragies internes (4%) et environ 250 cancers du foie (3%).

le score métavir est employé pour évaluer la gravité d'une hépatite. il nécessite une biopsie hépatique. il associe 2 chiffres premier repéré par la lettre A (activité), est échelonné de 0 à 3. il traduit l'activité l'hépatite (inflammation et nécrose), donc sa rapidité d'évolution. le second, par la lettre F (fibrose), caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie. il est gradué de 0 à 4 (absence de fibrose à présence d'une cirrhose).

Cancers de foie

Entre 2001 et 2004, soit en 4 ans, le taux d'hépatocarcinome a été multiplié par 5 (0,3% versus 1,61%). Mais heureusement, il faut quand même remarquer que la prise en charge s'améliorerait sensiblement puisque depuis dix ans, l'évolution des causes de décès par cancer qui était de 4,7% en 1995, de 11% en 1997, de 25% en 2001, serait retombée à 10% en 2004.

Il y a eu 931 greffes du foie effectuées en France, en 2004, toutes causes confondues. En France, les greffes du foie chez les co-infectés sont toujours effectuées dans le cadre d'un essai pilote de l'ANRS (THEVIC), où environ 38 co-infectés ont déjà été greffés depuis 2001, notamment sur le centre hépato-biliaire de Villejuif. En dehors de ce cadre, des centres de greffes ont néanmoins pris l'initiative de tenter de telles opérations en commençant à se former à ces techniques de pointe, comme le CHU de Pont-Chailloux à Rennes, l'hôpital Beaujon à Clichy, le CHU de Purpan à Toulouse, à Strasbourg, etc.

Une étude internationale présentée à Rio, faisait état, aujourd'hui, sur les Etats-Unis et l'Europe, de 8 000 co-infectés en liste d'attente de greffe.

En France, les cirrhoses seraient responsables d'environ 15 000 décès par an, en majorité dues à l'alcoolisme. Chez les mono-infectés VHC, il y a eu 1 800 décès en 1997. On serait aujourd'hui environ à 3 000 décès liés au VHC par an, et environ 4 500 par an lors de la pointe de l'épidémie d'hépatite C, qui ne fait que commencer et qui est prévue jusqu'en 2021. L'épidémie d'hépatite C pourrait être responsable de 80 000 morts en 30 ans, si l'accès aux soins n'est pas amélioré et si de nouvelles thérapeutiques plus efficaces et plus faciles à supporter n'arrivent pas très rapidement.

En Espagne, chez les co-infectés en cirrhose n'ayant subi qu'un seul épisode de décompensation hépatique, le délai de survie moyen serait de 6 à 18 mois. Il s'agit donc tout juste du temps nécessaire à trouver un greffon pour une greffe du foie, dans le meilleur des cas ! C'est pourquoi ils mentionnaient un taux de décès en liste d'attente de greffe pour les co-infectés d'environ 66%. Un grand hépatologue français a reconnu « *qu'en France, la situation ne serait pas aussi grave, mais pourrait avoisiner les 40 à 50% de décès chez les co-infectés en liste d'attente* ».

Il y a 10 fois plus de risques de décéder en liste d'attente pour un co-infecté comparé aux mono-infectés (6,4% en 2003).

Donc, c'est une donnée essentielle que nous avons appris lors de cette journée sur les cirrhoses chez les co-infectés. Pour les malades n'ayant qu'une hépatite, on parle d'un épisode de décompensation, puisqu'il peut y en avoir plusieurs. La prise en charge de ces décompensations a bien évolué ces dernières années, de la même manière que celle des maladies opportunistes du sida. Par contre, chez les immunodéprimés co-infectés, le diagnostic d'une première décompensation est critique puisque, statistiquement, il n'y en aurait pas d'autres (la deuxième étant fatale dans la grande majorité des cas).

Nous devons nous contenter de cette étude espagnole et de ces estimations de couloir « à la française », dans l'attente de données plus précises, de la part de l'Agence de Biomédecine. Depuis sa création récente, cette agence se manifeste par un silence royal au sujet des greffes chez les co-infectés, puisqu'ils et elles n'ont pas encore droit à une seule ligne dans le rapport annuel de bilan des greffes.

C'est l'E.F.G. qui avait donné le feu vert pour autoriser la reprise des greffes chez les co-infectés VIH dans le cadre d'une étude pilote, en juin 2001, puisqu'elles étaient interdites depuis 1993. Aujourd'hui, nous le voyons bien il était capital que les nouvelles lois de bioéthiques soient publiées en 2005, étendant les possibilités de recours aux donneurs vivants pour des greffes, notamment au conjoint ou toute personne justifiant seulement d'au moins trois ans de vie commune.

Le risque de décès lié au foie est 11 fois supérieur pour les séropositifs VIH. Le risque de décès pour une cause hépatique serait d'environ 30% à 50% des décès liés au VIH, en France. Une bonne partie des cirrhoses sont aussi aggravées par une consommation abusive d'alcool et notamment chez les usagers de drogues actifs et les homosexuels.

ancien Etablissement Français
des Greffes (EFG).

Chez les co-infectés VIH-hépatites, il y aurait environ 500 co-infectés qui décèdent par an en France. 300 décès seraient dus au VHC, 100 au VHB et 100 à la stéatose (foie gras), hémochromatose (excès de fer dans le sang), l'hépatotoxicité, les maladies opportunistes du sida, localisées dans le foie (Herpes, CMV, etc.)

Examens et prévention

10% des séropositifVEs n'ont pas encore de dépistage VHC à jour, et environ 30% ne connaissent pas leur statut pour le VHB. Parmi ceux et celles qui ont fait ces dépistages, bon nombre l'ont fait avant 2003 et doivent le refaire avec les dernières techniques ultrasensibles de recherche directe de virus VHC ou VHB par PCR, et non pas avec les outils classiques de dépistage sérologiques (ELISA). Tous les centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit (CIDAG) ne pratiquent pas les PCR. Il est bon de savoir que ceux situés dans un hôpital y ont plus facilement accès.

Seuls 19% des séropositifVEs VIH seraient correctement vaccinés contre le VHB.

Seulement 10% à 15% des évaluations de fibrose seraient effectuées, alors qu'il existe aujourd'hui plusieurs techniques permettant d'éviter la biopsie :

les marqueurs sanguins (Fibrotest®, Fibrometre®, etc...), présentant toutefois un fort risque d'erreur (environ 30%) notamment chez les séropositifVEs VIH, le Fibroscan®, technique d'élastométrie à partir d'un simple appareil d'échographie abdominale, ne demandant que trois minutes pour afficher le score Métavir sans examen invasif, et permettant aussi de faire un suivi au-delà de la cirrhose débutante. C'est la seule technique facilitant le suivi de l'évolution de la fibrose sur une cirrhose, qu'elle soit d'origine virale, alcoolique, médicamenteuse, génétique ou plusieurs à la fois.

Les taux de guérison de l'hépatite C chez les co-infectés VIH, par la bithérapie PEG-interféron-ribavirine, ne sont aujourd'hui que de 27% dans la vie réelle, selon l'étude française de l'ANRS et jusqu'à 40% chez les co-infectés de luxe, triés sur le volet, dans l'étude américaine.

Toutefois, il est capital de préciser que même si les 60% à 73% de non-guérison de l'hépatite C, sont encore baptisés sadiquement « d'échec de traitement » par les hépatologues inféodés aux laboratoires pharmaceutiques, ce traitement aura quand même permis de bloquer l'évolution des lésions du foie pour deux ou trois ans, pour la majorité des co-infectés. Il aura même permis, pour un tiers environ, de constater une amélioration conséquente, mais hélas provisoire, de ces lésions. Et surtout il faut savoir que l'interféron permet de retarder de plusieurs années l'éventuelle survenue d'un cancer du foie.

Recommandations urgentes

Nous voyons bel et bien que c'est le vocabulaire abscons des hépatologues qui est réellement en « échec thérapeutique » et qui freine de manière coupable l'accès aux soins et surtout inhibe l'éventuelle démarche d'un deuxième traitement !

Chez toutes les séropositifVEs VIH, mais encore plus chez les co-infectés, il faut absolument prendre en charge très tôt et tenir compte des problèmes d'alcool, du surpoids et donc des survenues de diabète et de problèmes pulmonaires et cardiaques, qui deviennent des complications hélas fréquentes à partir de la cirrhose. Il faut aussi dans bon nombre de cas adapter la combinaison thérapeutique de la trithérapie anti-VIH, mais aussi la prescription de tous les autres traitements, en fonction de l'état d'avancée des lésions du foie.

Plus que jamais, l'éducation thérapeutique et la médiation en santé peut jouer un rôle essentiel dans la formation au dialogue pour les équipes de soin et surtout pour l'accompagnement et la prise en charge de leur santé par les co-infectés cirrhotiques en France.

En conclusion de cette journée brillante, l'édition du *Monde* du 15 septembre 2005, reprenait cette citation : « Il y a 100 000 cirrhoses à venir et vu le taux de mortalité lié à cette complication de l'hépatite virale, nous allons avoir 10 000 décès au cours des trois années à venir si on ne les traite pas en urgence ! » Dr Pascal Melin, fondateur de SOS-hépatites.

Brièvement

GSK & Schering Plough arrêt d'essais anti-CCR5

Le 15 septembre, le laboratoire GlaxoSmithKline annonçait au travers d'un communiqué, l'arrêt de deux essais internationaux qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité de son anti-CCR5 (aplaviroc), sur des patientEs séropositifVEs « naïfsVE » de tous traitements antirétroviraux. Et ce en raison de plusieurs cas d'hépatotoxicité, et d'élévation de bilirubine. Ces essais qui devaient se poursuivre pour les patientEs pré-traitéEs ou en thérapie de sauvetage, sont également interrompu, apprenait t-on un mois plus tard. Actuellement 3 laboratoires, (GSK, Schering-Plough, et Pfizer), se livrent à une course effrénée, pour sortir le premier sur le marché, ce nouveau médicament agissant contre le VIH.

Le 28 octobre, le laboratoire Schering-Plough annonçait l'arrêt des essais de phase II de son anti-CCR5 (vicriviroc), portant sur les patientEs « naïfVEs » de tous traitements antirétroviraux, en raison d'une récurrence détectable du virus chez certainEs patientEs. Schering-Plough déclare avoir discontinué son étude de phase II, sur des patientEs naïfVEs, suivant une recommandation de la commission indépendante pour le contrôle de la sécurité des données (DSMB), qui se réunit régulièrement pour passer en revue les données de sécurité et d'efficacité. « *Nous sommes d'avis que cette décision est l'intervention appropriée pour assurer que les patients reçoivent le traitement disponible le plus efficace possible* », « *Nous continuerons à évaluer l'utilisation de vicriviroc en combinaison avec d'autres régimes de traitements, y compris ceux qui sont utilisés dans la population de patients n'ayant jamais subi ce type de traitement* », affirme Robert J. Spiegel; directeur médical et vice-président des activités médicales, institut de Recherche, Schering-Plough.

Hépatites virales chez les usagèEs de drogues

SOS-hépatites (fédération de malades des hépatites virales) et ASUD (association d'AutoSupport Usagers de Drogues) viennent de lancer une enquête nationale sur les hépatites virales chez les usagèEs de drogues. Ce questionnaire de 8 pages (qui dure environ 30 minutes) porte sur les perceptions des hépatites virales B et C ainsi que de leurs traitements, la vie avec une hépatite chronique, l'état du foie et de la prise en charge, l'information sur les hépatites virales et les besoins en la matière, les modes de vie et d'usages des drogues, etc. Il s'adresse à toute personne, usagère de drogue(s) illicite(s), autres que le cannabis seul, et malade ou porteurSE chronique d'une hépatite virale. Si ce questionnaire vous intéresse vous pouvez vous en procurer auprès des associations instigatrice ou dans de nombreux autres lieux (centres méthadone, services hospitaliers d'hépatologie, d'infectiologie, ECIMUD, pôles de référence hépatites, réseaux de médecins généralistes Ville-Hôpital Toxicomanie-hépatites-sida, centre de post-cures, Act Up-Paris, AIDES, Médecins du Monde, SOS - Drogues Internationnal, réseaux d'autosupport et de réduction des risques, boutiques d'accueil, bus mobiles, missions rave, bus méthadone, Sleep-Inn, etc.). Cette enquête nationale faite par, et pour des malades des hépatites virales et des usagèEs de drogues, a besoin de votre expérience et compte vivement sur votre participation mais aussi sur vos commentaires et suggestions. Ce questionnaire est disponible de mi-juillet et jusqu'en février 2006, auprès des structures listées ci-dessus.

fédération SOS-Hépatites
43 rue du Dr Mougeot, 52100
Saint-Dizier
tel : 03 25 06 12 12
mail : contact@soshepatites.org
(en précisant «Enquête hépatites»
dans l'objet du mail)

ASUD
204-206 rue de Belleville, 75020 Paris
tel : 01 43 15 00 66
secretariat.asud@club-internet.fr
(en précisant «Enquête hépatites»
dans l'objet du mail)

Reyataz® disponible en ville

L'antiprotéase Reyataz (atazanavir) est désormais disponible en officine de ville. Il est disponible selon trois formes : gélules de 150 mg, gélules de 200 mg, poudre orale à 50 mg/1,5 g.

Invirase® 500 bientôt disponible

L'antiprotéase Invirase 500 (saquinavir) devrait être disponible en France au cours du premier trimestre 2006 (la date prévue n'est pas encore connue). A l'inverse, Fortovase (saquinavir) devrait être arrêté au plus tard fin 2006. Si vous prenez Fortovase, vous pouvez en parler dès aujourd'hui avec votre médecin.

Agenarase® 150 mg bientôt arrêtée

L'antiprotéase Agénarase 150 mg (amprénavir) sera arrêtée progressivement pendant l'année 2006. D'après le laboratoire GSK qui commercialise cet antirétroviral, vous ne seriez plus qu'une cinquantaine, en France, à prendre ce médicament dans forme 150 mg. Si vous êtes dans ce cas, il est important d'en parler dès maintenant avec votre médecin. A l'inverse, la solution buvable et les capsules à 50 mg d'Agénarase restent produites et seront toujours commercialisées.



Acide valproïque sur la piste d'une nouvelle piste

Rien n'est réglé

Même si l'avènement des trithérapies a constitué un progrès indiscutable dans la prise en charge de l'infection par le VIH, force est de constater que, dix ans plus tard, sur le front du sida, rien n'est encore vraiment réglé. L'introduction des trithérapies a considérablement amélioré la situation des personnes vivant avec le VIH, mais à défaut d'offrir la guérison, ces traitements forcent l'inscription de la maladie dans la durée avec, à la clef, la survenue d'effets secondaires parfois très handicapants et d'inévitables problèmes en matière d'observance. De plus, la prescription de mono et bithérapies au début de l'ère des antirétroviraux a conduit à l'apparition de virus résistants, source de difficultés supplémentaires de plus en plus importantes dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Il apparaît donc nécessaire de trouver d'autres pistes de traitements. C'est la stratégie choisie par un groupe de chercheurs nord-américains qui considère que : « *même si la suppression définitive de l'infection par le VIH à l'aide d'une thérapie antirétrovirale est difficile, l'éradication du virus doit être l'objectif à atteindre. Par conséquent les approches thérapeutiques visant à éliminer l'infection latente à l'intérieur des réservoirs du VIH sont nécessaires* ».

étude publiée dans The Lancet
en août 2005.

Réservoir et VIH ou un autre cauchemar pour Darwin

Pour bien comprendre la notion de réservoirs du VIH, il est important de rappeler la physiologie normale des lymphocytes T CD4, principales cibles du virus du sida. À tout moment la majorité des lymphocytes T CD4 est dans un état latent, c'est-à-dire dans une sorte d'hibernation, de sommeil profond. Ils sont alors caractérisés par un métabolisme fortement ralenti. Cependant, en réponse à un antigène, produit par un virus ou une bactérie, ces lymphocytes dormants vont se différencier et se multiplier très rapidement fournissant ainsi à l'organisme un grand nombre de cellules actives contre l'infection en cours. La plupart des cellules ainsi produites vont très vite mourir, mais un petit nombre d'entre elles va retourner à l'état latent. Elles sont alors capables de survivre pendant une période très longue et pourront à nouveau très rapidement s'activer dès qu'elles seront en contact avec l'antigène déjà rencontré. Les lymphocytes T CD4 dormants sont donc la mémoire du système immunitaire et le fondement de la réponse apportée par l'organisme à une infection virale ou bactérienne.

Comme toute infection, la contamination par le VIH a pour conséquence l'activation des lymphocytes T CD4, cellules très sensibles au virus et rapidement détruites soit par celui-ci, soit par le biais de la réponse immunitaire. Malheureusement, certains lymphocytes T CD4 infectés par le VIH peuvent échapper à la destruction et retourner à l'état latent. Il en résulte une forme latente, silencieuse du virus à l'intérieur d'une cellule qui peut ainsi survivre très longtemps. Si ultérieurement cette cellule rencontre l'antigène approprié, son activation conduira à la production de virus. À l'ère des multithérapies antirétrovirales, la latence offre au virus la possibilité de persister très longtemps dans l'organisme. Ainsi, la durée de demi-vie des lymphocytes T CD4 infectés étant de 44 mois, on estime qu'il faudrait environ 70 ans pour éradiquer le virus chez une personne traitée.

L'existence d'un réservoir pour le VIH entraîne plusieurs implications cliniques notables. Premièrement, parce qu'un tel réservoir de virus empêche l'éradication de celui-ci par une thérapie antirétrovirale classique, les médecins ont abandonné la stratégie du « frapper fort très tôt » préconisée à l'arrivée des premières multithérapies. Aujourd'hui la règle est de différer la mise sous traitement au moment où le taux de CD4 atteint 350 cellules/mm³, à cause de la toxicité à long terme des antirétroviraux. La deuxième implication clinique est l'archivage, au niveau des réservoirs, de souches virales résistantes, conséquence d'une suppression virale incomplète ou d'une mauvaise adhérence au traitement prescrit. À la faveur d'un changement de condition – un nouveau traitement par exemple – une souche archivée mieux adaptée peut ré-émerger, un vrai cauchemar pour Charles Darwin, le père de la théorie de l'évolution. Une autre implication clinique concerne le choix du traitement en cas d'échec virologique. On sait que dans ce cas, la poursuite du traitement est préférable à son interruption, probablement parce qu'un virus multirésistant est moins agressif pour le système immunitaire que la souche sauvage. Si le traitement est arrêté, on observe la réversion vers une souche virale sensible aux traitements mais plus virulente. En fait il ne s'agit probablement pas d'une véritable réversion génétique, mais

plutôt de l'émergence d'une souche virale sauvage à partir du réservoir que constituent les lymphocytes T CD4 dormants. Il apparaît de plus en plus clair que même chez les personnes présentant une suppression virale prolongée inférieure à la limite de détection, la présence de virus dans le sang est très probable. Il a été montré que cette charge virale résiduelle présente toutes les caractéristiques génétiques de l'ensemble des virus archivés et qu'elle résulte à la fois d'une multiplication à très bas régime du virus, mais aussi de sa libération à partir des réservoirs. Il apparaît donc qu'une faible quantité de virus sauvage - sensible au traitement en cours - peut être libérée dans le sang sans pour autant aboutir au développement de résistances. Par conséquent, même si les réservoirs garantissent au virus la persistance à vie dans l'organisme, une multithérapie peut interrompre durablement la progression de l'infection.

Acide valproïque : petite molécule pour grand mal

Les propriétés thérapeutiques de l'acide valproïque ont été découvertes au début des années soixante à la faculté de médecine et pharmacie de Grenoble par un hasard heureux. En effet, l'acide valproïque, produit liquide, était le solvant utilisé dans le laboratoire pour solubiliser certaines molécules supposées actives. En fait, il s'est avéré que ce solvant était lui-même actif. Effectivement, l'acide valproïque commercialisé en France sous le nom de Depamide® par la firme Sanofi-Aventis est un anticonvulsivant utilisé en association pour traiter certaines épilepsies - notamment grand mal et petit mal - avec manifestations psychiatriques. Il est aussi employé dans le traitement de psychoses maniaco-dépressives ou d'états agressifs. D'un point de vue chimique, l'acide valproïque appartient à la grande famille des acides gras dont font également partie l'acide acétique, composant essentiel du vinaigre, ainsi que les $\Omega 3$ dont l'industrie agroalimentaire n'a de cesse de nous vanter les mérites. L'acide valproïque se prend sous forme de comprimés, de suspension orale, voire dans certains cas par voie parentérale. En matière d'effets secondaires, outre des maux d'estomac et des nausées, la prise d'acide valproïque s'accompagne parfois de manifestations secondaires (chute de cheveux, souvent temporaire et réversible, tremblements, quelques troubles de la coagulation sont rapportés, rares cas de Syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson et de Parkinson, d'anémie et de thrombopénie). Le médicament étant déjà ancien, il est tombé dans le domaine public. Il existe un générique de l'acide valproïque, commercialisé par le laboratoire Irex sous le nom de valproate de sodium Irex®.

Acide valproïque : nouvelle approche thérapeutique

Très récemment, des chercheurs universitaires américains ont peut-être trouvé une autre utilisation thérapeutique de l'acide valproïque. Ces médecins ont réalisé une étude sur quatre personnes vivant avec le VIH, sous trithérapie et dont la charge virale était inférieure à 50 copies/mL depuis au moins 2 ans. Dans un premier temps, chacune de ces personnes a reçu, en plus de son traitement antirétroviral, 90 mg de Fuzéon® deux fois par jour pendant 4-6 semaines afin d'éviter toute production du virus dans l'organisme. Les 4 personnes ont alors été traitées par l'acide valproïque à une dose de 500 à 750 mg deux fois par jour pendant 3 mois. L'efficacité du traitement a été évaluée en déterminant, avant, pendant et après le traitement par l'acide valproïque, la proportion de cellules infectées par le VIH dans la population des lymphocytes CD4 dormants. Alors que cette proportion était stable avant la mise sous traitement par l'acide valproïque, après les 18 semaines de traitement, les chercheurs ont observé, chez 3 des patients traités, une diminution de la proportion de cellules infectées par le VIH dans la population des lymphocytes CD4 dormants de 68, 72 et 84%. Chez la 4ème personne, cette diminution n'était que de 29%. Après l'interruption de traitement par l'acide valproïque, un rebond du nombre de cellules infectées par le VIH dans la population des lymphocytes CD4 dormants a été observé. La charge virale de chacune des personnes traitées n'a pas subi de changement notable au cours de l'étude. Les seuls effets secondaires observés imputables à l'acide valproïque ont été une anémie associée à la prise concomitante de zidovudine. Mais il faut savoir que l'acide valproïque augmente la biodisponibilité de la zidovudine.

Acide valproïque : y aura-t-il une suite ?

Dans un commentaire accompagnant cette étude, un médecin de l'université de Québec, considère que ce travail constitue « le premier pas vers la disparition de l'infection par le VIH en tant que maladie chronique et qu'il est urgent d'entreprendre un essai clinique afin d'étudier plus largement l'impact de l'acide valproïque sur les réservoirs du VIH ». Certes, l'étude ne montre pas que l'acide valproïque permet l'éradication du VIH, mais démontre qu'il s'agit d'une piste thérapeutique qui doit être absolument explorée. Ce qu'il faut donc retenir avant tout de cet article, c'est qu'il y a dans le monde médical, des chercheurs qui pensent que l'éradication du VIH est possible et dont les recherches vont dans ce sens. Cependant, dans la grande course aux antirétroviraux, il faut avoir à l'esprit, qu'en termes de développement, l'acide valproïque pourrait présenter un certain nombre de handicaps. Il s'agit d'une molécule déjà ancienne, et dont la structure chimique est encore plus simple que celle de l'aspirine. Ces deux arguments sont peu susceptibles d'attirer l'industrie pharmaceutique pour assurer son développement. Aucune prouesse technique ne permettrait de justifier un prix élevé. Autre handicap, un essai clinique portant sur l'acide valproïque devra obligatoirement utiliser des techniques très onéreuses telles que l'isolement de lymphocytes CD4 latents, avec une pureté extrêmement élevée, mais aussi l'usage de tests ultra-sensibles capables de détecter une charge virale de 1 copie/mL. Voilà autant d'arguments, qui pourraient bien faire qu'aucun laboratoire pharmaceutique ne se lance dans l'aventure. Voilà autant d'arguments qui doivent conduire les autorités publiques à jouer leur rôle. Voilà autant d'arguments qui doivent conduire les malades et les associations de malades, à être vigilants quant à l'avenir de l'acide valproïque comme candidat médicament dans le traitement de l'infection par le VIH.

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
COMBIVIR® (RETRONVIR+ EPVIR) GSK 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 18/03/08	• Lipotrophie • Nausées importantes au début, qui disparaissent progressivement • Acidose lactique : devant être traité d'urgence; symptômes : essouffement, fatigue importantes et inexpliquées, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements.	stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
EMTRIVA® (FTC/emtricitabine) Gilead 1 gélule/jour AMM du 24/10/03	• Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • Risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertension artérielle • Possibilité d'éruption cutanée • coloration de la paume des mains.	lamivudine, zalcitabine.	- Surveillance de la fonction rénale. - L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
EPVIR® (3TC/lamivudine) GSK 1 comprimé/jour AMM du 08/06/00	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
HIVID® (ddC/zalcitabine) Roche 1 comprimé, 3 fois/jour AMM du 16/01/04; arrêté programmé en 2008	• Troubles digestifs • Aphasie • Neuropathies périphériques • Anémie • Neutropénie • Thrombopénie (baisse des plaquettes) • Eruption cutanée sévère.	lamivudine, didanosine, stavudine.	- Vigilance en cas d'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
KIVEXA® (ZIAGEN + EPVIR) GSK 1 comprimé/jour AMM du 17/06/04	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les premiers mois; symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®). • Troubles digestifs • Maux de tête.	zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir; risque mortel.
RETRONVIR® (AZT/zidovudine) GSK 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 13/03/87	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Suivi des nouveau-nés pour cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT + 3TC.	stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
TRIZIVIR® (RETRONVIR+EPVIR+ ZIAGEN) GSK 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 26/12/00	• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (lire Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (lire Retronvir®), de lamivudine (lire Epvir®) et d'abacavir (lire Ziagen®).	stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (lire Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
VIDEX® (ddI/didanosine) BMS 1 gélule/jour AMM du 05/05/02	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec d4T (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	ganciclovir, stavudine, fenciclovir, zalcitabine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
ZERIT® (d4T/stavudine) BMS 1 gélule, 2 fois/jour AMM du 08/05/00	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc.	didanosine, ddovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majeur de lipodystrophie.
ZIAGEN® (abacavir) GSK 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 08/07/00	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les premiers mois; symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et en cas d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter le médecin ou les urgences avec l'arrêté/arrêtement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir; risque mortel.
INHIBITEUR NON NUCLEOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
RESCRIPTOR® (delavirdine) Agour 2 comprimés, 3 fois/jour ATU nominative	• Risque d'allergie: éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	ritampicrine, ribavirine, astémizol, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, tétrahydrozoline, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins.
SUSTIVA® (efavirenz) BMS 1 comprimé/jour AMM du 28/05/00	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, tétrahydrozoline, trazolam, éthynyl-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- A prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
VIRAMUNE® (névirapine) Boehringer 1 comprimé/jour sur 14 jours; puis 2/jour AMM du 05/02/08	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	saquinavir, ketoconazole, éthynyl-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'ici surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de co-infection.

- L'usage pédiatrique est déconseillé pour certaines molécules (Agenerase®, Kaletra®), à l'étude pour d'autres (Orsovir®, Reyataz®, Sustiva®, Tiplazvir®, ou approuvé Hiv88, Retronvir®, Videx®, Viracept®, Viramune®) ou en solution (Emtriva®, Epvir®, Norvir®, Zerit®). L'usage des autres molécules n'a pas été étudié.
- En cas d'interruption du traitement VIH, il faut arrêter immédiatement les INVI (Rescriptor®, Sustiva®, Viramune®) 7 jours avant les autres car il y a un risque d'apparition de résistances.
- Pour certains nouveaux traitements, tels Emtriva®, Fuzon®, Reyataz®, Tenvir®, Tiplazvir®, il n'y a pas encore assez de recul pour rapporter les effets secondaires à moyen et long terme.
- A la lecture de ce tableau, n'hésitez pas à nous faire part d'éventuelles erreurs ou omissions.

ANTIPROTÉASES

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
INHIBITEUR DE LA PROTÉASE			
AGENERASE® GSK (amprenavir) 4 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/10/00	• Eruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques: paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	terfenadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, trazolam, diazépam, furazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
APTIVUS® Boehringer (tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour ATU nominative	• Diarrées • Eruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- À prendre pendant ou peu après le repas. - Associé à 1 capsule de ritonavir, à chaque prise.
CRIVIVAN® MSD (indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour AMM du 04/10/00	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfenadine, éthinylestradiol.	- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance de la diète. - Boire au moins 1,5 litre d'eau au cours de la journée pour éviter les calculs rénaux. - Lourds effets secondaires, à éviter à l'initiation d'un traitement.
FORTIVOASE® Roche (fosamprenavir) 1 gélule/jour AMM du 20/06/00 anté-programmé en 2000	• Diarrées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfenadine.	- Préférer l'Invirase®. - À prendre dans les 2 heures qui suivent un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
INVIRASE® Roche (saquinavir) 200mg: 3,45 gélules, 2 fois/jour 500mg: 2 gélules, 2 fois/jour AMM du 04/10/00 le dosage à 500mg sera disponible en 2000			
KALETRA® Abbott (lopinavir + ritonavir) 3 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/03/01	• Diarrées • Troubles cutanés • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	astémizole, terfenadine, midazolam, trazolam, cisapride, pimozide, amodacrine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, doullfram, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient déjà du ritonavir, comme booster. - À conserver au frais. - À prendre à 1h de distance de diète.
NORVIR® Abbott (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour AMM du 26/06/00	• Troubles digestifs, diarrées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.	astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfenadine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, trazolam.	- À prendre pendant ou peu après le repas. - ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.
REYATAZ® BMS (atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour AMM du 02/03/04	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- À prendre pendant ou peu après le repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à 1 gélule de ritonavir.
TELZIR® GSK (fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 12/07/04	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprenavir. - Doit être associé à 1 gélule de ritonavir, à chaque prise.
TMC 114 Tibotec, Janssen diag essai en cours			
VIRACEPT® Roche (nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour AMM du 22/01/98	• Diarrées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfenadine.	- À prendre absolument au cours du repas. - En cas de diarrées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
INHIBITEUR NUCLEOSIDIQUE ET NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
VIREAD® Glaxo (TDF/ténofovir) 1 comprimé/jour AMM du 05/02/02	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux.	lamivudine, zalcitabine, lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminocycliques, foscamet sodique, amphotéricine B, vancomycine, tétrahydrate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le ténofovir agit aussi contre le VIH, en tenir compte en cas de co-infection.
TRUVADA® Glaxo (EMTRIVA + VIREAD) 1 comprimé/jour AMM européenne début 2006; disponible en 2006	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux • Maux de tête, vertiges • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Possibilité d'éruption cutanée • coloration de la paume des mains.	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminocycliques, foscamet sodique, amphotéricine B, vancomycine, tétrahydrate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le ténofovir et l'emtricitabine agissant aussi contre le VIH, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
INHIBITEUR DE FUSION (D'ENTRÉE)			
FUZEON® Roche (T20/énfavirtide) En injection sous-cutanée, 2 fois/jour AMM du 27/05/03	• Au niveau du site d'injection: rougeurs, douleurs, petites bulles.		- Après reconstitution du produit avec l'eau, peut se conserver 24h max, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser tout de suite après.

NUCLÉOSIDE / NUCLEOTIDE

ANTIFUSION

SIDA

un glossaire

sida, un glossaire est la quatrième édition d'un guide rédigé par des malades pour les malades, leurs proches, les associations, et tous ceux et celles qui sont confrontés à la complexité du sida et ses traitements. Ce guide d'information est gratuit. Mais les coûts d'impression et de diffusion n'ont pas été entièrement pris en charge par nos financeurs. Il nous manque aujourd'hui 8 000 euros. Somme que nos ressources ne peuvent couvrir. Afin que cet outil indispensable puisse être disponible auprès de tous et toutes, nous en appelons à votre soutien financier.

Ce glossaire est gratuit, il est disponible :

par téléchargement

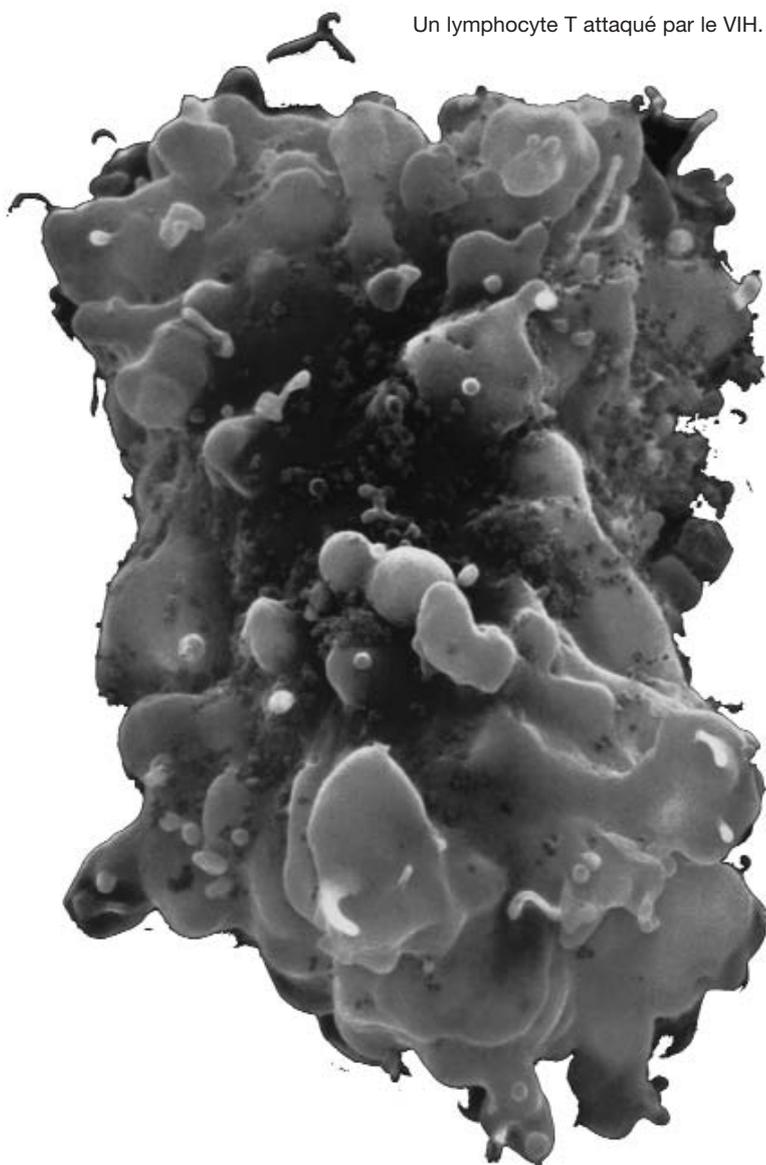
www.actupparis.org/rubrique81.html

dans nos locaux

45 rue Sedaine, dans le 11^{ème} à Paris

par correspondance

participation de 2 euros, en timbre, pour les frais d'envoi



Un lymphocyte T attaqué par le VIH.

Pour un don exceptionnel ou régulier :

Nous vous rappelons que vous pouvez déduire de vos impôts 66 % du montant de vos dons. Vous recevrez vos reçus fiscaux en début d'année suivante.

Autorisation de la poste : **PA / B / 07 / 96**

N° National d'émetteur **421 849**

Je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat contre le sida. Pour cela, je désire faire un don par

chèque

prélèvement

sur mon compte tous les 18 du mois. d'un montant de €

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 66% du montant de ce don de mes impôts. Vous recevrez votre reçu fiscal en début d'année suivante.

Les informations contenues dans la présente demande ne seront utilisées que pour les seules nécessités de la gestion et pourront donner lieu à un exercice du droit individuel d'accès et de modification, dans les conditions prévues par la délibération n° 80 du 1/4/80 de la commission informatique et libertés. S'adresser à Act Up-Paris.

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

N° DE COMPTE

--	--	--	--	--	--

CODE ÉTABLISSEMENT

--	--	--	--	--	--

CODE GUICHET

PRÉNOMS, NOM ET ADRESSE DU DONATEUR

NOM ET COORDONNÉES

DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

--	--

CLÉ RIB

--	--	--	--	--	--

DATE

COORDONNÉES DU BÉNÉFICIAIRE

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT

J'autorise l'établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si sa situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par Act Up-Paris. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec Act Up-Paris.

Signature :

Merci de nous renvoyer cet imprimé, en y joignant, un RIB, ou RIP.